Année 1971

N° 2

THESE

DE DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'état)

Caen 1971

PAR

Monsieur DORÉ Gérard

né le 13 janvier 1944 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 Avril 1971

SUJET : SYNTHESE ET ETUDE DES BENZOTHIENOPYRIDAZINES.

MM. ROBBA — Président

LE TALAER, ROQUES, ANDRIEU — Examinateurs

Année 1971

THESE

DE DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'état)

PAR

Monsieur DORÉ Gérard

né le 13 janvier 1944 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 Avril 1971

SUJET : SYNTHESE ET ETUDE DES BENZOTHIENOPYRIDAZINES.

MM. ROBBA — Président

LE TALAER, ROQUES, ANDRIEU — Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur Max ROBBA

Professeur à l'UER de Sciences pharmaceutiques de CAEN

A Monsieur Yves LE TALAER

Professeur à l'UER de Sciences pharmaceutiques de CAEN

A Monsieur Bernard ROQUES

Maître de Conférences à l'UER de Sciences pharmaceutiques de CAEN

A Monsieur Claude ANDRIEU

Maître Assistant à la Faculté des Sciences de CAEN

qui ont accepté de juger ce travail

EN TEMOIGNAGE DE RESPECTUEUSE GRATITUDE

A Monsieur Maurice Marie JANOT

Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut de Chimie des substances naturelles du
Centre National de la Recherche Scientifique

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS

qui m'a souvent accueilli avec bienveillance dans son laboratoire, et m'a permis d'y effectuer de nombreuses expériences.

EN HOMMAGE DE PROFONDE RECONNAISSANCE.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542709_0012

A Monsieur Max ROBBA

Directeur de l' U.E.R. de Sciences Pharmaceutiques de CAEN

qui m'a confié ce travail et m'a toujours prodigué son temps et son expérience durant sa réalisation.

EN HOMMAGE DE PROFONDE GRATITUDE .

A Monsieur Bernard ROQUES

Avec qui j'ai eu de nombreux entretiens sur ce travail et qui m'a apporté une aide très précieuse plus particulièrement dans le domaine de la RMN .

EN TEMOIGNAGE DE VIVE RECONNAISSANCE

A Monsieur le Pharmacien-Colonel JEZEQUEL

Directeur scientifique de la Direction des Recherches et Moyens d'essai

qui m'a permis d'effectuer ce travail dans des conditions matérielles exceptionnellement favorables.

EN HOMMAGE DE RESPECTUEUSE GRATITUDE .

A Monsieur Emmanuel GRISON

Directeur au C.E.A.

A Monsieur Marcel FETIZON

Professeur à l'Ecole Polytechnique

qui m'ont accueilli au laboratoire de Chimie de l'Ecole Polytechnique et n'ont cessé de faciliter la réalisation de ce travail.

EN TEMOIGNAGE DE RECONNAISSANCE .

Je remercie MM. les Professeurs M. PLAT et A. CAVE pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans le domaine de la RMN et des spectres de masse.

Je remercie Mr le Professeur VIALLE qui a mis son laboratoire à ma disposition pour l'enregistement de nombreux spectres de RMN .

Je remercie vivement Mme S. COMBRISSON pour tout le travail de RMN qu'elle a effectué tout au long de cette thèse sur l'étude des Constants de Couplage et de l'effet OVERHAUSER .

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame BONHOMME pour sa collaboration très efficace tout au long de ce travail de synthèse.

Je remercie également

Madame ZUBER , Madame RIGAULT , Madame BOUET pour l'exécution des spectres de RMN .

Madame TREMBLAY et Melle PIQUET pour l'exécution des spectres IR .

Monsieur ZVENIGOROSKY et Monsieur LE ROUXEL pour les spectres de masse.

Monsieur CATHERINE Chef du service de microanalyse de la Faculté des Sciences de CAEN .

Madame NICCO et Madame GRANDMONTAGNE pour la réalisation matérielle.

Monsieur MAUME et Monsieur CUGNON de SEVRICOURT pour la réalisation des tableaux.

Enfin je tiens à remercier tous mes camarades et l'ensemble du personnel du laboratoire pour les encouragements et l'aide qu'ils m'ont apporté pendant ce travail.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	17
NOMENCLATURE	20
TRAVAUX ANTERIEURS	21
MATIERES PREMIERES	22
- Benzothiophène	22
- Bromobenzothiophène	22
- Dérivés carbonylés du benzothiophène	25
1ère Partie : DERIVES BENZOTHIOPHENIQUES	29
1 - Dérivés halogénés du benzothiophène	29
2 - Dérivés carbonylés du benzothiophène	30
3 - Etude des spectres de RMN	39
2ème Partie : BENZOTHIENOPYRIDAZINES	53
1 - Synthèse des benzothiénopyridazines	53
2 - Etude physique des benzothiénopyridazines	57
3 - Etude de l'hydrolyse de la carboxamido-1 benzothiénopyridazine	68
3ème Partie : OXODIHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINES ET DIOXOTETRAHYDRO-BENZOTHIENOPYRIDAZINES	75
1 - Préparation de la dioxotetrahydrobenzothiénopyridazine	75
2 - Préparation des oxodihydrobenzothiénopyridazines	75
3 - Etude physique des oxodihydrobenzothiénopyridazines	78
4 - Réactions des oxodihydrobenzothiénopyridazines	86
4ème Partie : ETUDE DES HALOGENOBENZOTHIENOPYRIDAZINES	91
1 - Préparation des halogénobenzothiénopyridazines	91
2 - Réaction des halogénobenzothiénopyridazines	94

.../...

5ème Partie : HYDRAZINO ET THIOXODIHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINES 101

1 - Réactions des thioxodihydrobenzothiénopyridazines 101
2 - Réactions des hydrazinobenzothiénopyridazines 112

6ème Partie : SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES 125

1 - Dérivés monosubstitués 125
2 - Dérivés disubstitués 139

PARTIE EXPERIMENTALE 143

CONCLUSION 227

BIBLIOGRAPHIE 229

INTRODUCTION

L'étude des structures bicycliques analogues à la phtalazine 1 dans lesquelles l'homocycle est remplacé par un hétérocycle a retenu particulièrement l'attention des chimistes au cours de ces dernières années.

C'est ainsi que Robba, Roques, Zaluski, Le Guen et Bonhomme ont consacré d'importants travaux aux composés résultant de l'accolement de la pyridazine à un hétérocycle pentagonal présentant un ou deux hétéroatomes : furo [2,3-d] pyridazine 2 (1) , (2) , (3) thiéno [2,3-d] pyridazine 4 (4) , (5) , (6) et thiazolo [4,5-d] pyridazine 5 (7) , (8) , (9) . De même Bisagni et Coll. ont étudié la pyrrolo [2,3-d] pyridazine 3 (10) , (11) .

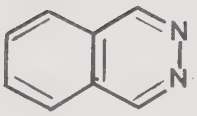
Dans d'autres structures, on rencontre un hétérocycle hexagonal accolé à la pyridazine et comportant un ou deux hétéroatomes : les plus connues se rattachent à la pyrido [2,3-d] pyridazine 6 (12) , (13) , (14) qui a été étudiée par Nitta et Coll. (15) , (16) , par Queguiner (17) , Kakimoto (18) , Stanovnik (19) et Rodda (20) . On peut citer également la pyrazino [2,3-d] pyridazine 7 qui a été synthétisée par Castle (21) .

Par contre la chimie des structures hétérocycliques dérivées du fluorène 8 n'a pas été étudiée de façon extensive et en particulier les benzologues des furo-, thiéno- et pyrrolopyridazines n'ont fait jusqu'ici que l'objet de fort peu de travaux.

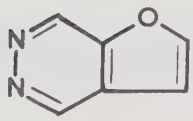
Huntress et Hearon (22) ont synthétisé quelques hydrazides cycliques 12 dérivés de la benzofuropyridazine 10 , de la benzothiénopyridazine 9 et de l'indolopyridazine 11 . Plus récemment Ovchinnikova et Coll. (23) , (24) , puis Nogrady et Morris (25) ont étudié quelques indolopyridazines.

Les propriétés psychotropes et les indications psychiatriques des dérivés aminoalcoylés de systèmes hétérocycliques tricycliques tels que la phénothiazine, le thioxanthène ou la dibenzoazépine sont bien connues. L'étude d'un nouvel hétérocycle tricyclique constitue donc un domaine de recherche intéressant tant sur le plan chimique en raison de la possibilité de nombreuses synthèses que sur le plan pharmacologique

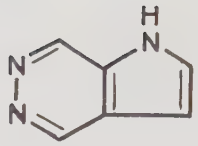
TABLEAU I



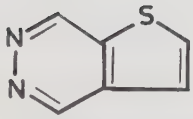
1



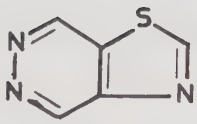
2



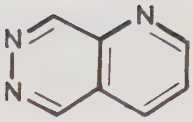
3



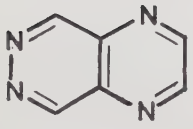
4



5

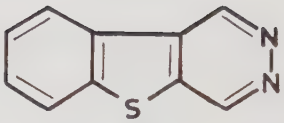


6

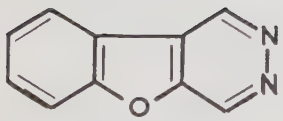


7

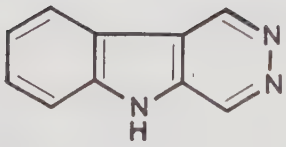
8



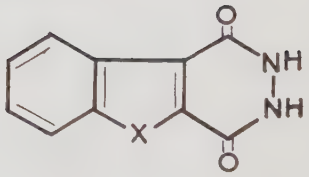
9



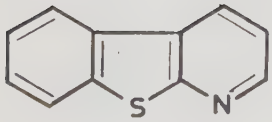
10



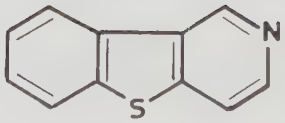
11



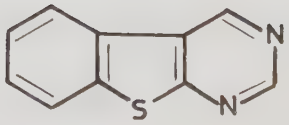
12 X = O, NH, S



13



14



15

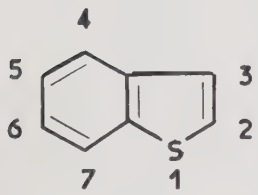
en raison des activités psychotropes potentielles des structures élaborées.

Dans le cadre d'une étude générale des benzologues des furo- , thiéno- et pyrrolopyridazines, il nous a été proposé comme sujet de thèse par M. Robba l'étude de la synthèse ainsi que des propriétés physiques et chimiques de la benzo (b) thiéno [2,3-d pyridazine] 9 . Dans le domaine pratiquement inexploré des azadibenzothiophènes, en dehors de la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 12 (X = S) on ne peut citer que quelques rares dérivés des benzothiénopyridines 13 et 14 (26) , (27) , (28) ainsi que de la benzothiénopyrimidine 15 (29) .

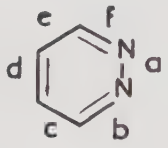
NOMENCLATURE

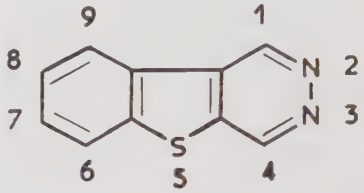
La représentation et la numérotation du benzo (b) thiophène 16 et de la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 9 qui ont été adoptées sont celles recommandées par le Chemical Abstracts et par le Ring Index.

Le benzo (b) thiophène est disposé à gauche de la pyridazine, l'atome de soufre étant placé en bas.



16





9

La désignation de l'hétérocycle s'effectue en attribuant des chiffres aux divers sommets du benzothiophène et des lettres aux divers côtés de la pyridazine : la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine résulte donc de l'accolement de la pyridazine par son côté d sur les sommets 2 et 3 du benzo (b) thiophène.

La numérotation globale est faite en attribuant le numéro 1 à l'atome de carbone pyridazinique disposé en haut.

TRAVAUX ANTERIEURS

La benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **9** n'a fait jusqu'à ce jour, l'objet d'aucune étude et, à notre connaissance, le seul dérivé de ce système tricyclique qui ait été décrit est la dioxo-1,4 tétradydro-1,2,3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **12** (X = S). Ce dérivé a été synthétisé par Huntress et Hearon (**22**) en cyclisant l'hydrazine avec le dicarboxy-2,3 benzo (b) thiophène ou avec ses dérivés immédiats comme le diester méthylique ou l'anhydride.

MATIERES PREMIERES

1 – BENZOTHIOPHENE

Le benzothiophène **16** est synthétisé en cinq stades à partir de l'acide anthranilique **17** selon la méthode de Hansch et Lindwall (30) .

L'acide o,o'-bisthiobenzoïque **18** obtenu selon Allen et Mac Kay (31) est converti en acide o-carboxyphénylmercaptoacétique **19** . Celui-ci traité par l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium subit une cyclisation, une décarboxylation et une acétylation conduisant à l'acétoxy-3 benzo (b) thiophène **20** qui est hydrolysé en hydroxy-3 benzo (b) thiophène **21** . La réduction de ce dernier à l'aide du zinc dans l'acide acétique conduit finalement au benzo (b) thiophène **16** .

2 – BROMOBENZOTHIOPHENES

La sensibilité du cycle thiophénique vis-à-vis des attaques électrophiles permet d'accéder assez facilement au bromo-3 benzo (b) thiophène **41** et au dibromo-2,3 benzo (b) thiophène **44** . Par contre, l'accès aux benzothiophènes monobromés sur l'homocycle est beaucoup plus malaisé. En effet, dans ce cas, il est nécessaire de procéder à partir de thiophénols bromés qu'il a fallu également synthétiser.

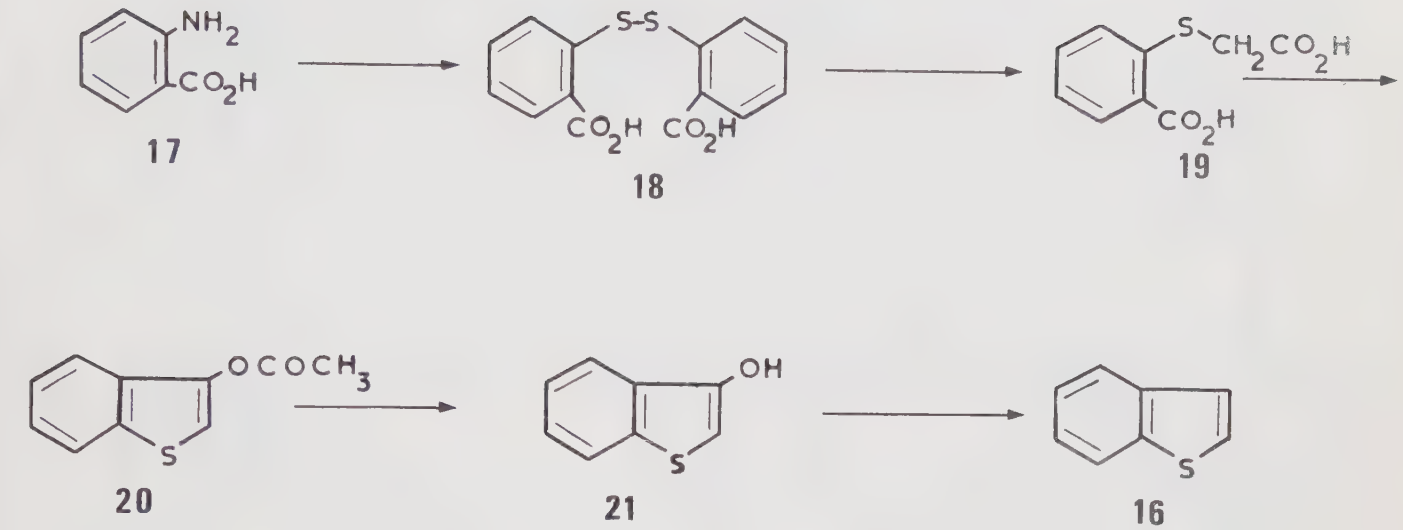
Le bromo-3 benzo (b) thiophène **41** est obtenu selon Szmuszkovicz et Modest (32) par action du brome sur le benzothiophène en présence d'acétate de sodium qui n'est pas nécessaire pour la préparation du dibromo-2,3 benzo (b) thiophène **44** (33) .

Dans la synthèse du bromo-5 benzo (b) thiophène **29** , du dibromo-3,5 benzo (b) thiophène **32** et du méthyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène **31** on met à profit une matière première commune qui est le para-bromothiophénol **26** . Celui-ci a été préparé selon trois procédés :

1) bromation de l'aniline dans l'acide acétique, selon Fuchs (**34**) puis diazotation, copulation avec l'éthylxanthate de potassium et saponification par la potasse alcoolique selon Lalezari (**35**) ;

2) bromation de l'acétanilide dans l'acide acétique selon Vecchiotti (**36**) puis l'hydrolyse en para-bromoaniline qui est traitée comme dans le cas précédent.

TABLEAU II


NH2
CO2H
17
S-S
CO2H CO2H
18
S
CH2 CO2H
CO2H
19
OCOCH3
S
20
OH
S
21
S
16

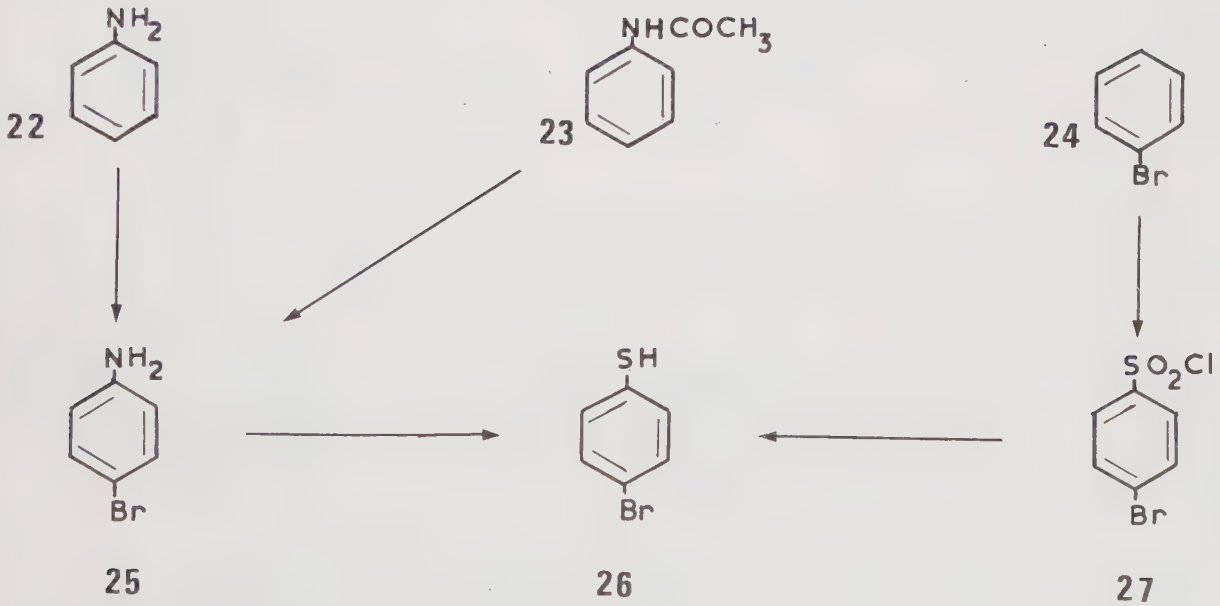
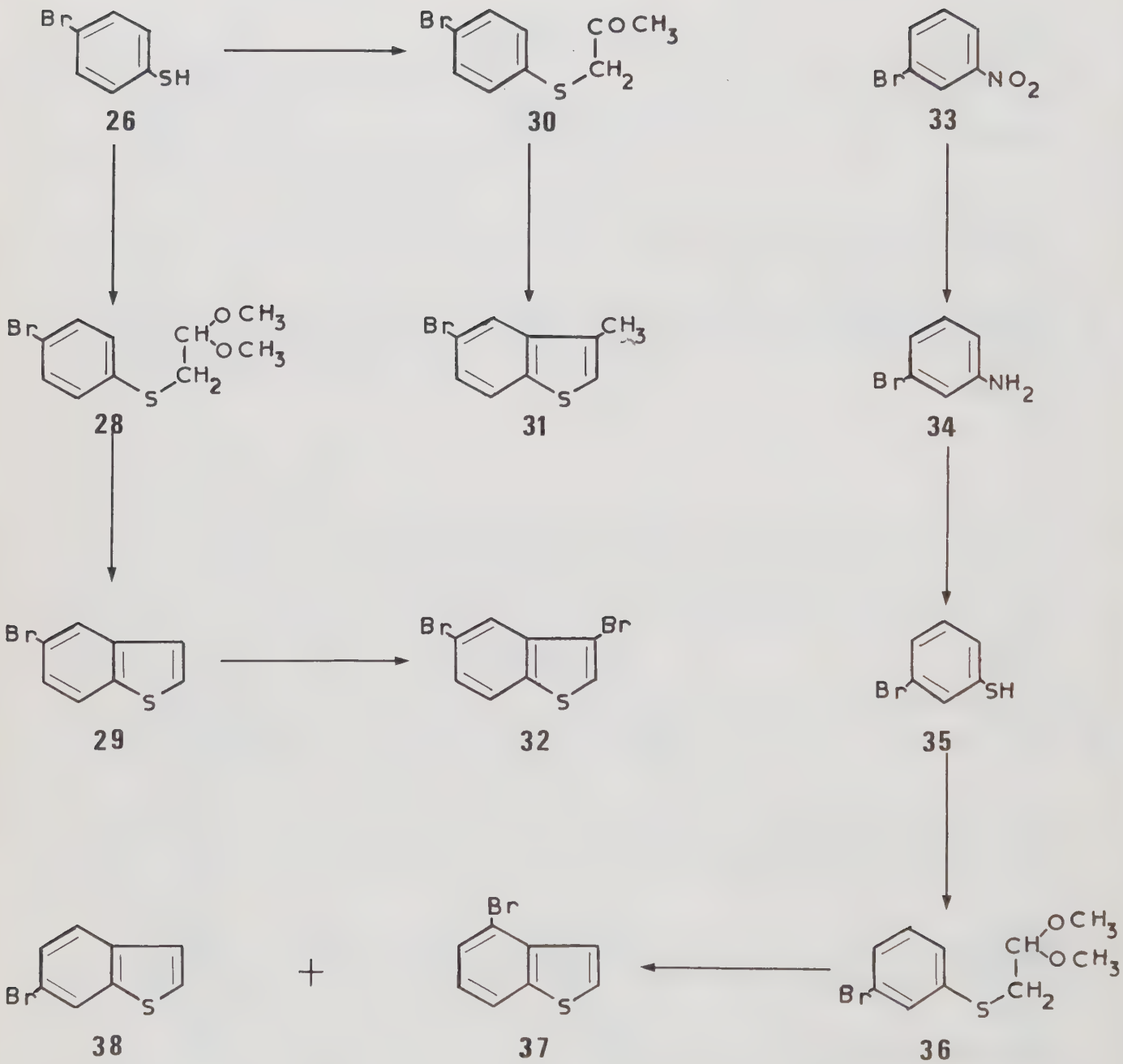

NH2
22
NHCOCH3
23
24
Br
NH2
Br
25
SH
Br
26
SO2Cl
Br
27

TABLEAU III


Br
SH
26
Br
COCH3
CH2
S
30
Br
NO2
33
OCH3
CH
OCH3
CH2
S
28
Br
CH3
S
31
Br
NH2
34
Br
S
29
Br
Br
S
32
Br
SH
35
Br
OCH3
CH
OCH3
CH2
S
36
Br
S
37
Br
S
38
+

3) Sulfonation du bromobenzène à l'aide de l'acide de Nordhausen selon Ray et Dey (39), puis chloration avec le pentachlorure de phosphore selon Marvel et Smith (37). Le parabromo benzène sulfochlorure 27 est réduit ensuite par le zinc dans l'acide sulfurique par le procédé de Chapman, Clarke et Iddon (38) ce qui conduit au para-bromothiophénol. Cette dernière méthode présente sur les deux premières l'avantage de fournir un dérivé pur dépourvu de son isomère ortho-bromé.

La synthèse du bromo-5 benzo (b) thiophène 29 est effectuée par condensation du para-bromothiophénol avec le bromacétal diméthylique (40) (41) puis cyclisation du sulfure intermédiaire avec l'acide et l'anhydride phosphoriques (42), (43). Le dibromo-3,5 benzo (b) thiophène 32 est ensuite obtenu par bromation du bromo-5 benzothiophène par le brome en présence d'acétate de sodium selon Matsuki et Shoji (44).

La préparation du méthyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène 31 suit une voie analogue : condensation avec la monochloracétone d'après Chapman, Clarke et Iddon (38) puis cyclisation de la para-bromophényl thioacétone intermédiaire 30 par chauffage dans l'anhydride phosphorique.

Dans la synthèse du bromo-4 benzo (b) thiophène 37 et du bromo-6 benzo (b) thiophène 38 on met également en œuvre une matière première commune qui est la méta-bromoaniline 34 obtenue par bromation du nitrobenzène (45) puis réduction du méta-bromonitrobenzène par le chlorure stanneux (46). On la transforme en méta-bromothiophénol 35 par un procédé identique à celui mis en œuvre pour le para-bromothiophénol (47). Par condensation avec le bromacétal diméthylique puis cyclisation avec l'acide et l'anhydride phosphoriques selon Matsuki et Ito (48) on aboutit à un mélange de bromo-4 et de bromo-6 benzothiophènes 37 et 38 qui est séparé par chromatographie sur colonne d'alumine.

3 – DERIVES CARBONYLES

A) Aldéhydes et cétones

L'aldéhyde en 3 du benzothiophène peut être préparé selon 3 méthodes :

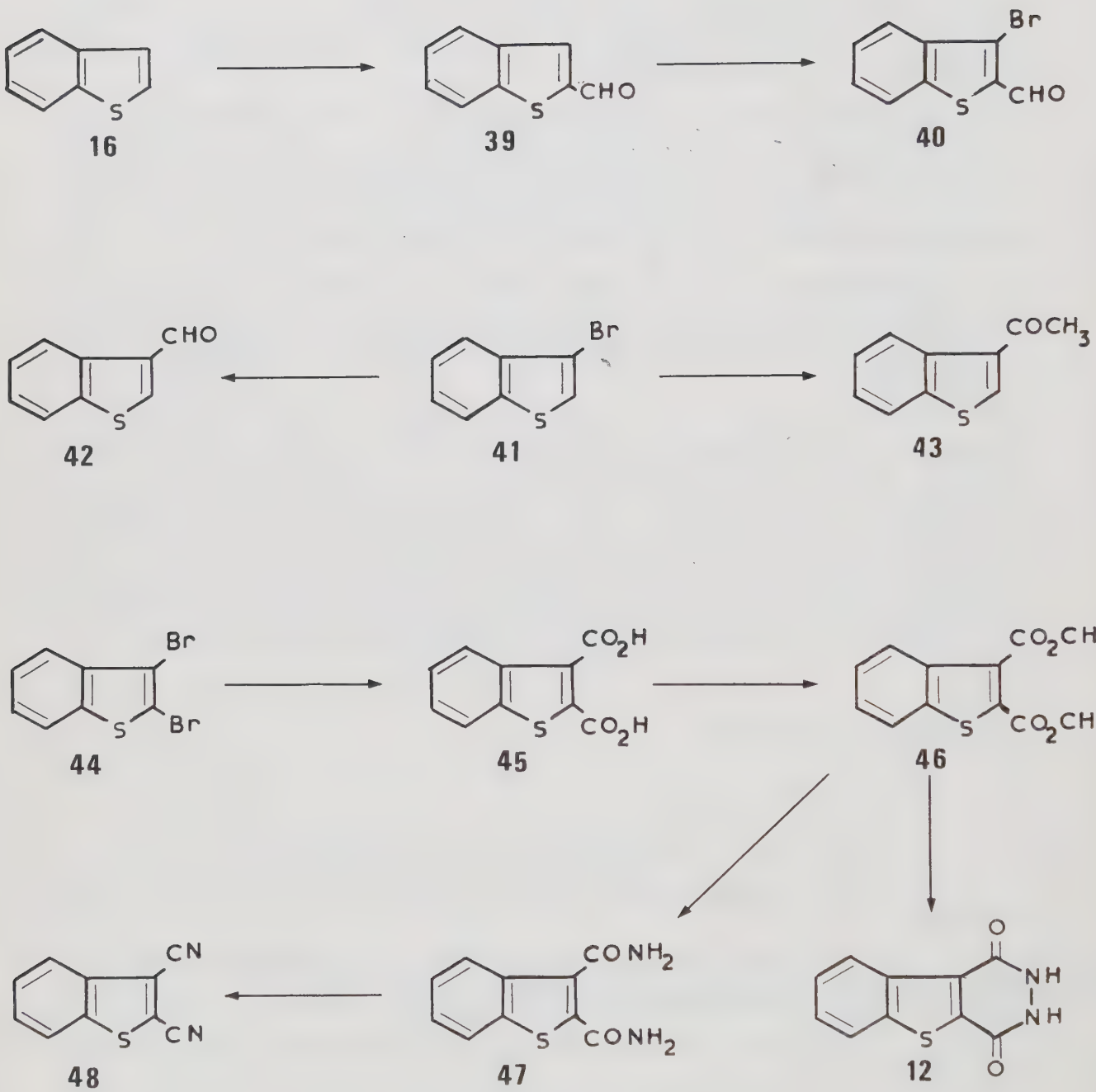
1) Formylation selon la méthode de Vilsmeier-Haack (49) à partir du benzothiophène

2) Action de l'hexaméthylène tétramine sur le chlorométhyl-3 benzo (b) thiophène puis hydrolyse acide par la méthode de Sommelet (50).

3) Action du n-butyllithium sur le bromo-3 benzo (b) thiophène 41 puis formylation.

Cette dernière méthode est de loin la plus facile à suivre car elle conduit à un produit pur dépourvu de l'isomère en 2 et d'autre part elle met en œuvre une technique simple et très facilement reproductible.

TABLEAU IV


S
16
CHO
39
Br
CHO
40
CHO
42
Br
41
COCH3
43
Br
Br
44
CO2H
CO2H
45
CO2CH3
CO2CH3
46
CN
CN
48
CONH2
CONH2
47
O
NH
NH
O
12

L'acétyl-3 benzo (b) thiophène **43** est préparé par action du n-butyllithium et de la N, N-diméthylacétamide sur le bromo-3 benzo (b) thiophène (53) .

Le formyl-2 benzo (b) thiophène **39** est préparé également par une méthode faisant intervenir un organolithien sur le benzo (b) thiophène (51) . Ce dérivé traité par le brome en solution dans le chloroforme conduit au bromo-3 formyl-2 benzo (b) thiophène **40** (33) .

La préparation du bromo-5 formyl-3 benzo (b) thiophène est effectuée de deux manières différentes :

- soit par action d'un organolithien sur le dibromo-3,5 benzo (b) thiophène **32** selon une méthode proche des précédentes
- soit par bromation du méthy-3 bromo-5 benzo (b) thiophène suivie d'une réaction de Sommelet (38) .

B) Acides et dérivés

Le dicarboxy-2,3 benzo (b) thiophène **45** a été synthétisé par une amélioration de la méthode de Ried et Bender (54) consistant en une action du n-butyllithium et de l'anhydride carbonique sur le dibromo-2,3 benzothiophène. Le diacide est ensuite estérifié en dicarbométhoxy-2,3 benzothiophène **46** par le méthanol en présence d'acide chlorhydrique.

L'amidification du diester est assurée par chauffage en autoclave à 150° avec une solution méthanolique d'ammoniac et le dicarboxamido-2,3 benzothiophène **47** est déshydraté par chauffage au reflux dans l'anhydride acétique en dicyano-2,3 benzothiophène **48** selon Linstead, Noble et Wright (55) .

4 - DIOXO-1,4 TETRAHYDRO-1,2,3,4 BENZO (b) THIENO [2,3-d] PYRIDAZINE

La dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **12** a été synthétisée selon Huntress et Hearon (22) par une méthode générale d'obtention d'hydrazides cycliques qui s'applique également aux diesters benzofuranniques et indoliques.

Première Partie

DERIVES BENZO (b) THIOPHENIQUES

Une méthode générale d'accès aux pyridazines consiste à condenser l'hydrazine avec des composés dicarbonylés : dialdéhydes, cétones-aldéhydes ou acides-aldéhydes. Elle est souvent utilisée pour la préparation des dérivés de la phtalazine, de la thiénopyridazine et de la furopyridazine. Nous l'avons mise en œuvre avec succès dans la synthèse des benzothiénopyridazines en employant des dérivés orthodicarbonylés du benzothiophène. Ceux-ci ont été obtenus par action d'organolithiens sur des dérivés halogénés du benzothiophène.

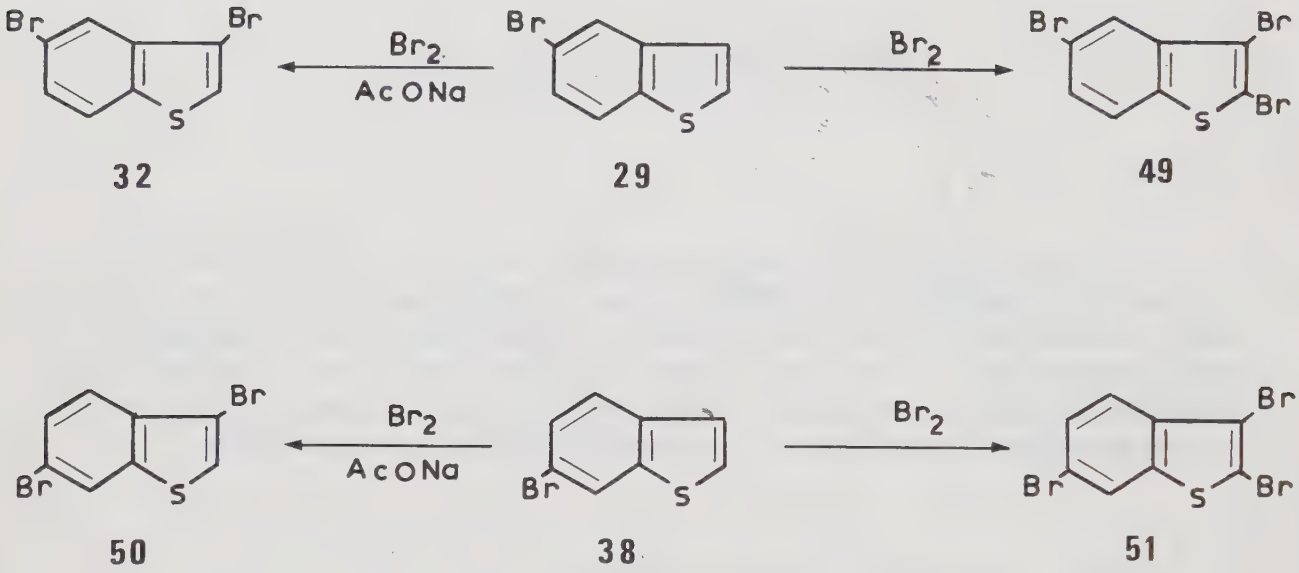
I – DERIVES HALOGENES DU BENZOTHIOPHENE

La bromation du benzothiophène conduit préférentiellement à des dérivés halogénés en position 2 et 3, étant donné la plus grande sensibilité du cycle thiophénique vis-à-vis des attaques électrophiles. Selon les conditions opératoires (32) (33), il est possible d'obtenir des dérivés mono ou dihalogénés. Les dérivés dihalogénés peuvent subir une nouvelle bromation qui s'effectue sur le cycle benzénique bien que celui-ci soit beaucoup moins réactif vis-à-vis des attaques électrophiles. Tout récemment Cooper et Coll. (56) ont préparé le tribromo-2,3,6 benzo (b) thiophène **51** par action du brome en solution dans le tétrachlorure de carbone sur le dibromo-2,3 benzothiophène. La plupart de ces dérivés halogénés étaient connus. Cependant, en vue de la synthèse de benzothiophènes carbonylés nous avons été amenés à préparer de nouveaux dérivés polyhalogénés du benzothiophène, di et tribromobenzothiophènes en particulier.

a) A partir du bromo-5 benzo (b) thiophène **29**, l'action du brome en solution chloroformique pendant 12 h à température ambiante conduit au tribromo-2,3,5 benzothiophène **49**.

b) A partir du bromo-6 benzo (b) thiophène **38** le brome dans le chloroforme en présence d'acétate de sodium donne le dibromo-3,6 benzo (b) thiophène **50**. Effectuée pendant 12 h sans acétate de sodium la bromation conduit au tribromo-2,3,6 benzo (b) thiophène **51**.

TABLEAU V



II – DERIVES CARBONYLES DU BENZOTHIOPHENE

La préparation de dérivés carbonylés en 2 et 3 du benzo (b) thiophène à partir de l'hétérocycle ou d'un de ses dérivés halogénés par l'intermédiaire d'un organolithien est une méthode de choix particulièrement efficace et conduisant dans la plupart des cas à des dérivés uniques avec des rendements élevés. Shirley et Danzig (51) ont montré que le benzothiényllithium-2 52 était obtenu par métallation directe sur le sommet α par le n-butyllithium. Les réactions sur le sommet β du benzothiophène se font par l'intermédiaire du bromo-3 benzo (b) thiophène 41 par interconversion halogène métal à l'aide du n-butyllithium ; cette technique que nous avons mise au point et qui nous a conduit au benzothiényllithium-3 67 a été également employée par Dickinson et Iddon (53) avant la publication de nos propres résultats.

Il faut noter que la préparation des dérivés lithiés du benzothiophène est très sensible à la température et au temps de contact.

- La métallation directe sur le sommet 2 s'effectue en général à - 30° avec des temps de contact de l'ordre de 1 à 2 h.

- L'interconversion halogène métal sur le sommet 3 s'effectue à des températures encore plus basses (entre - 30° et - 60°) avec un temps de contact d'environ 1 h.

TABLEAU VI

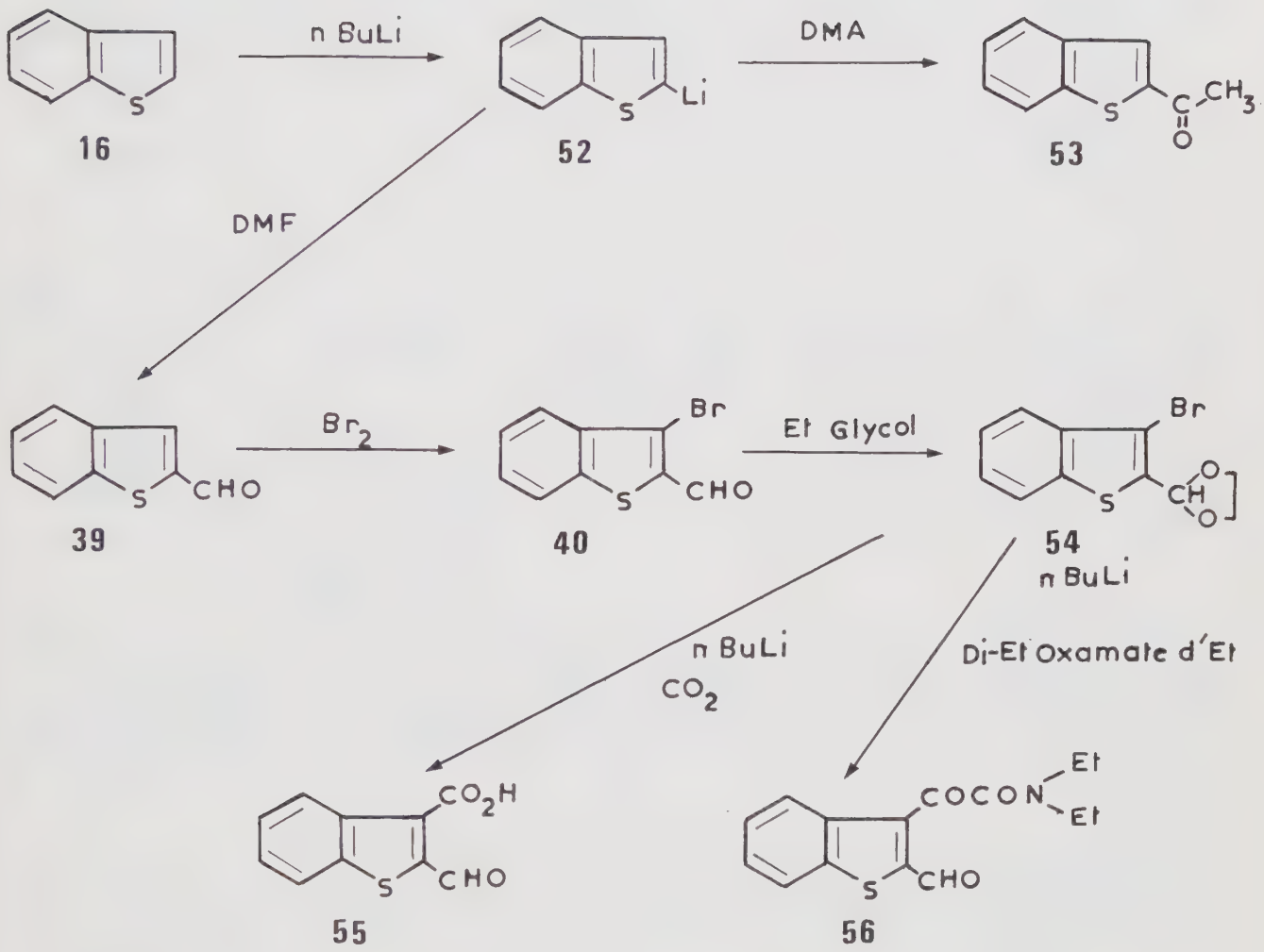
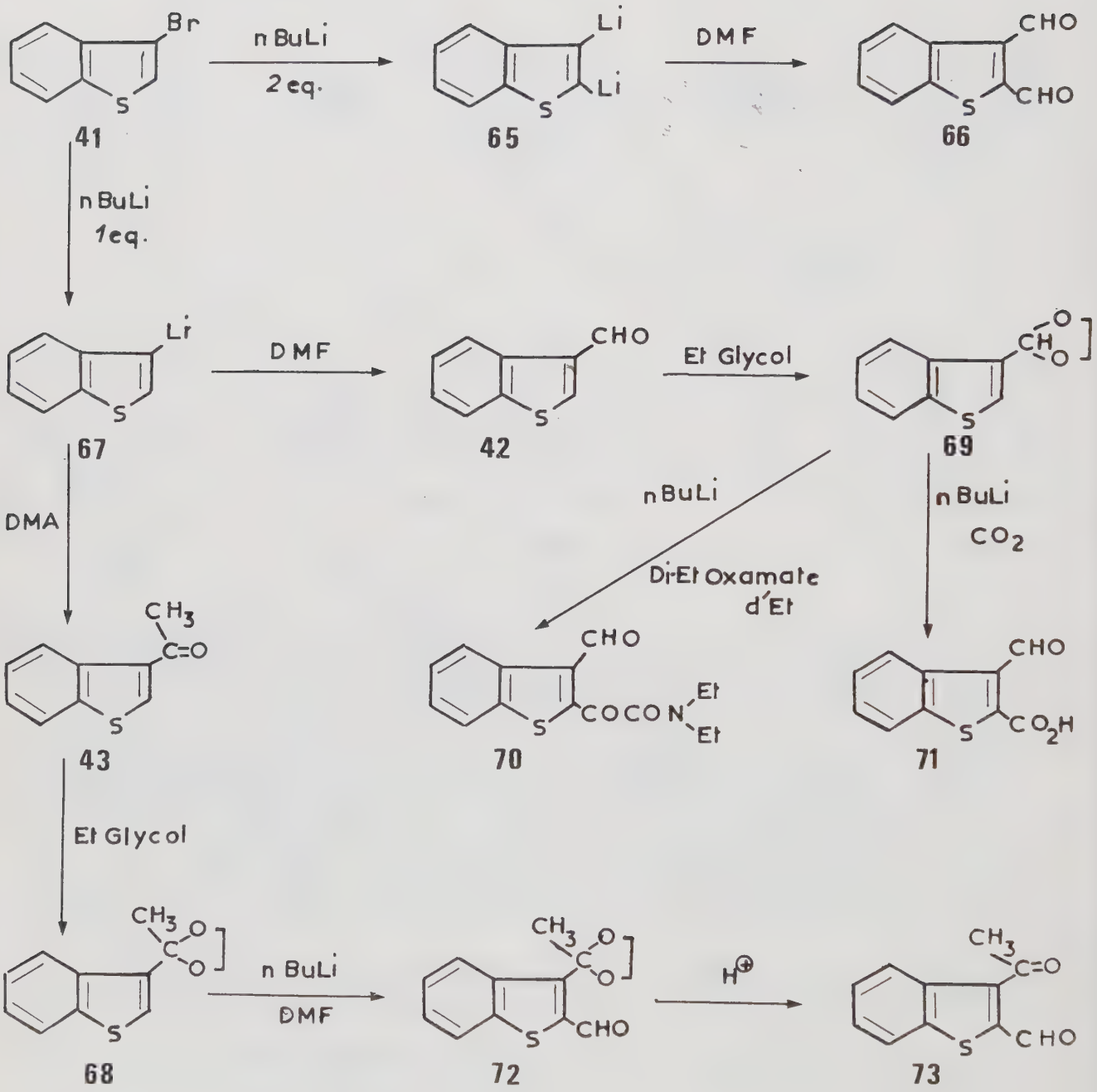

n BuLi
DMA
DMF
Br2
Et Glycol
n BuLi
CO2
n BuLi
Di-Et Oxamate d'Et
16
52
53
39
40
54
55
56
CHO
Li
Br
CH3
CO2H
COCON
Et

TABLEAU VII


Br
n BuLi
2 eq.
Li
Li
DMF
CHO
CHO
41
65
66
n BuLi
1 eq.
Li
DMF
CHO
Et Glycol
O
CH
O
67
42
69
DMA
n BuLi
n BuLi
CO2
Di-Et Oxamate
d'Et
CH3
C=O
CHO
COCO N
Et
Et
CHO
CO2H
43
70
71
Et Glycol
CH3
O
C
O
n BuLi
DMF
CH3
O
C
O
H⊕
CH3
C=O
CHO
CHO
68
72
73

En opérant à - 60° , l'attaque s'effectue sélectivement sur le sommet 3 et on évite ainsi toute lithiation en 2 .

- Le dérivé dilithié du benzothiophène **65** est préparé à partir du bromo-3 benzo (b) thiophène et de deux équivalents de n - butyllithium à - 30° . Dans ce cas, il semble que l'interconversion halogène-métal se fasse immédiatement tandis que la métallation sur le sommet α se poursuit même après l'addition de la N , N - diméthylformamide. On peut fonder cette hypothèse sur la constatation suivante : lors d'une hydrolyse prématurée (après 5 h à - 20°) de ce mélange réactionnel on obtient principalement du formyl-3 benzo (b) thiophène alors que si l'on maintient en contact pendant 15 h à - 20° avec le réactif formylant, le diformyl-2,3 benzo (b) thiophène **66** est obtenu avec un bon rendement (65 %).

1) *Obtention des dérivés monocarbonylés*

a) à partir du bromo-3 benzothiophène **41**

Avec un équivalent de n - butyllithium, l'interconversion halogène-métal s'effectue vers - 60° pour donner le benzothiényllithium-3 **67** . Celui-ci après action de la N , N - diméthylformamideou de la N , N - diméthylacétamide conduit au formyl-3 benzo (b) thiophène **42** ou à l'acétyl-3 benzo (b) thiophène **43** . Ces dérivés protégés sous forme de dioxolannes **68** et **69** peuvent ensuite subir une métallation par réaction à - 30° avec le n - butyllithium pour conduire à des dérivés dicarbonylés.

b) A partir du benzo (b) thiophène

La métallation directe sur le sommet α conduit au benzothiényllithium-2 **52** qui permet d'obtenir le formyl-2 benzothiophène **39** ou l'acétyl-2 benzothiophène **53** . Le dérivé formylé, bromé en position 3 puis protégé par dioxolannation, peut subir une interconversion halogène métal.

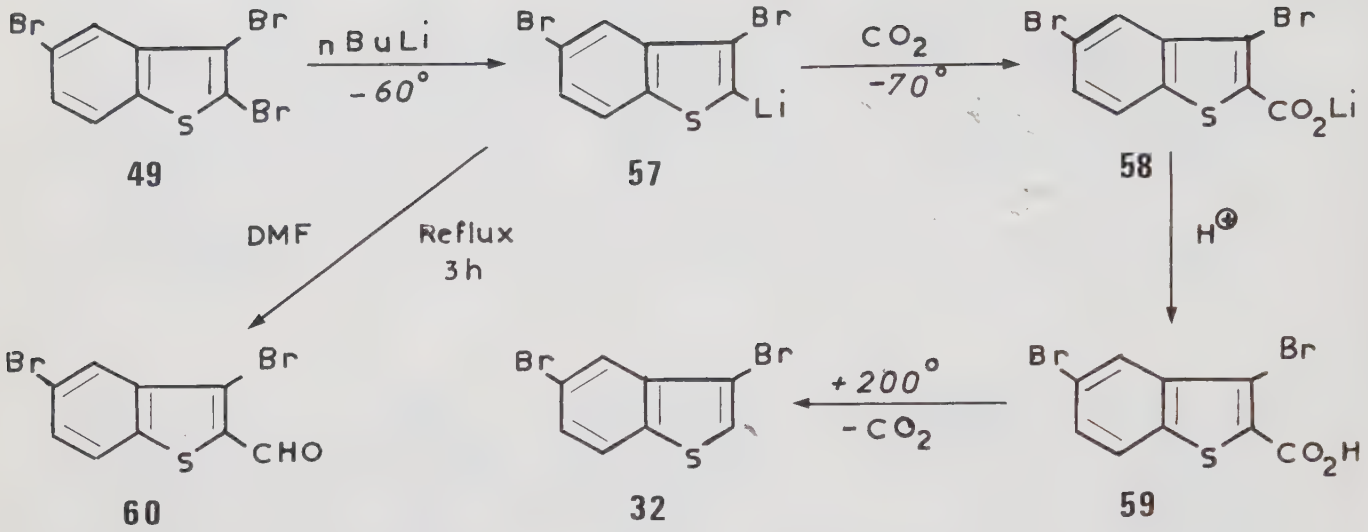
c) A partir du tribromo-2,3,5 benzo (b) thiophène

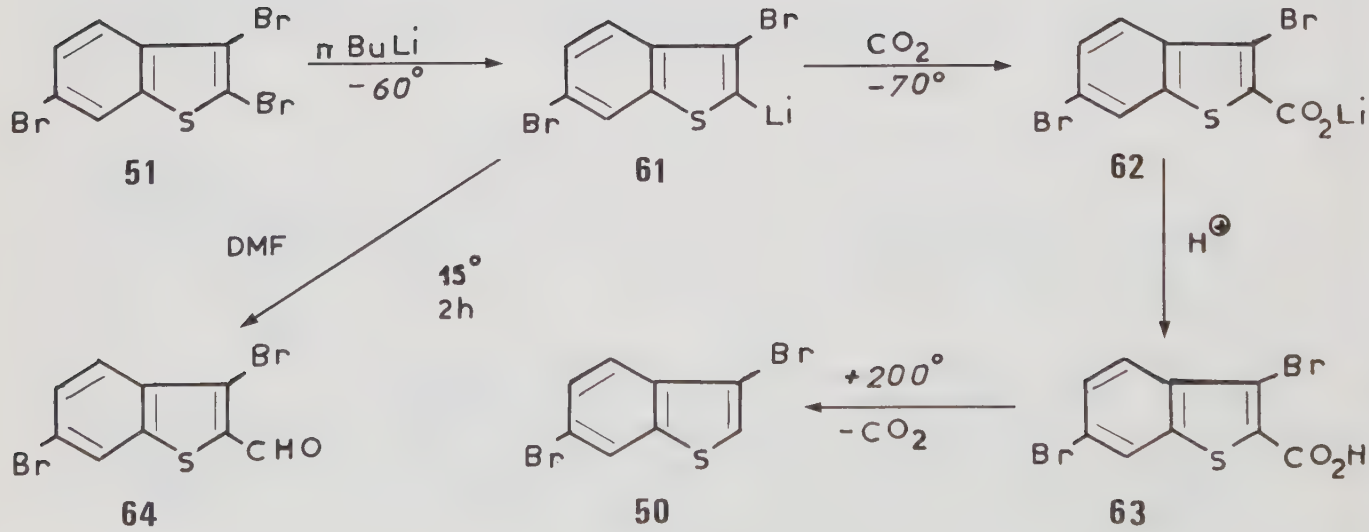
L'échange entre le tribromo-2,3,5 benzothiophène **49** et le n - butyllithium ne donne que le dérivé lithié en 2 **57** . Celui-ci conduit après carbonatation ou formylation au carboxy-2 dibromo-3,5 benzo (b) thiophène **59** ou au formyl-2 dibromo-3,5 benzo (b) thiophène **60** .

d) A partir du tribromo-2,3,6 benzo (b) thiophène

En présence de n - butyllithium, le tribromo-2,3,6 benzothiophène ne donne également que le dérivé monolithié en - 2 **61** . Celui-ci traité par la N , N - diméthylformamide ou l'anhydride carbonique conduit au formyl-2 dibromo-3,6 benzo (b) thiophène **64** et au carboxy-2 dibromo-3,6 benzo (b) thiophène **63** .

TABLEAU VIII





Dans le cas des dérivés trihalogénés nous avons choisi de travailler à -60° pour éviter toute attaque des halogènes en position 5 ou en position 6 ; dans ces conditions de température, il ne nous a été possible d effectuer l'interconversion halogène-métal qu'en position 2 sans pouvoir jamais préparer le dérivé dilithié en 2 et 3 .

2) *Préparation des dérivés dicarbonylés*

a) Dérivés dicarbonylés dissymétriques

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que les dérivés monocarbonylés du benzothiophène se prêtaient facilement, soit par métallation directe soit par interconversion halogène-métal à la préparation de dérivés lithiés sur le sommet thiophénique resté libre. Le premier groupement introduit doit être protégé sous forme de dioxolanne, cette acétalisation cyclique des groupements aldéhydiques ou cétoniques effectuée par reflux dans le benzène anhydre avec l'éthylène glycol en présence d'acide para toluène sulfonique à l'avantage d'être très aisée ; d'autre part après l'introduction du deuxième carbonyle, l'hydrolyse acide du groupement dioxolanne est en général très facile.

A partir de benzothiophènes substitués en 3 et par métallation directe, il est possible d'introduire un groupement carbonylé en 2 . Le formyl-3 benzothiophène **42** conduit après dioxolannation au carboxy-2 formyl-3 benzo (b) thiophène **71** et au N , N -diéthylamide de l acide formyl-3 benzo (b) thiényl glyoxylique-2 **70** par action respectivement de l'anhydride carbonique ou du N , N -diéthyl oxamate d'éthyle.

La même idée directrice nous a servi pour la préparation du formyl-2 acétyl-3 benzo (b) thiophène **73** à partir de l'acétyl-3 benzo (b) thiophène par action de la N , N-diméthyl formamide. Par contre, l'acétyl-2 formyl-3 benzo (b) thiophène n'a pu être préparé à partir du formyl-3 benzothiophène et de la N , N - diméthyl acétamide ; d'autres essais d'acétylation avec le chlorure d acétyle, l'acétonitrile et l'acétate d éthyle ont également échoué.

Cet échec est à rapprocher de celui que nous avons subi lors de la tentative de préparation de l'acétyl-3 formyl-2 benzo (b) thiophène à partir du dioxolanne du formyl-2 bromo-3 benzothiophène et de la N , N - diméthyl acétamide par l'intermédiaire d'un organolithien : dans cet essai, nous avons retrouvé à la fin de la réaction du formyl-2 benzothiophène.

On peut donc conclure que le dérivé lithié intermédiaire se fait avec un très bon rendement mais que par contre l acétylation ne s effectue pas. Ce qui semble étonnant vu la relative facilité avec laquelle nous avons préparé l'acétyl-2 benzothiophène et l acétyl-3 benzothiophène par l'intermédiaire d'organolithiens. Il est possible d'expliquer cet échec par un phénomène d encombrement stérique mais nous n avons pas cru bon de retenir cette hypothèse car nous avons effectué ce type de réaction avec des substituants bien plus encombrants tels que le groupement N , N - diéthylglyoxylamide.

– Le formyl-2 bromo-3 benzo (b) thiophène 40 transformé en dioxolanne 54 conduit après interconversion halogène métal

- au formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène 55 par carbonatation
- au N, N-diéthylamide de l'acide formyl-2 benzo (b) thiénylglyoxylique-3 56 par action du N, N-diéthyloxamate d'éthyle.

– Le formyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène 76 protégé sous forme de dioxolanne conduit, après avoir subi une métallation directe, au carboxy-2 formyl-3 bromo-5 benzothiophène 77 par carbonatation.

b) Dérivés dicarbonylés symétriques

Ces dérivés sont obtenus à l'aide de dérivés dilithiés du benzo thiophène eux mêmes préparés soit à partir du bromo-3 benzo (b) thiophène soit à partir du dibromo 2,3 benzo (b) thiophène.

1/ Le diformyl 2,3 benzo (b) thiophène 66 peut être préparé par 2 méthodes différentes.

A partir du bromo-3 benzo thiophène traité par 2 équivalents de n-butyllithium à -30° puis par la N, N-diméthyl formamide à -20° pendant 15 heures, on obtient le diformyl-2,3 benzothiophène avec un rendement de 65 %.

A partir du dibromo benzothiophène après formation du dérivé dilithié par contact avec 2 équivalents de n-butyllithium à -30° puis addition de la N, N-diméthyl formamide et reflux pendant 1 heure on obtient le dialdéhyde 66 avec un rendement de 51 %. De plus, dans cette réaction, on note la présence d'une quantité importante de corps secondaires.

2/ Le dicarboxy-2,3 benzo (b) thiophène 45 est également préparé selon deux méthodes :

Le bromo-3 benzo thiophène traité selon Ried et Bender (54) par le n-butyllithium à -30° puis au reflux et carbonaté à -70° conduit au diacide avec un rendement de 31 %.

Le dibromo-2,3 benzothiophène permet d'obtenir après interconversion halogène-métal et carbonatation, le dicarboxy-2,3 benzo (b) thiophène avec un rendement de 80 %.

c) On peut remarquer qu'il existe des différences de rendement très importantes entre les réactions de carbonatation (80 %) et de formylation (51 %) effectuées à partir du dibromo-2,3 benzo (b) thiophène. En outre la carbonatation conduit à un produit pur alors que l'on note la présence de corps secondaires à l'issue de la formylation.

Pour expliquer ces variations, nous avons envisagé deux hypothèses que nous avons vérifiées par une étude expérimentale. Cette étude a porté sur les dérivés formylés car ceux-ci sont directement analysables en chromatographie en phase gazeuse alors que les acides auraient dû préalablement être estérifiés. Dans tous les cas les réactions de formylation ont été effectuées après interconversion halogène-métal entre le dibromo-2,3 benzo (b) thiophène et le n-butyllithium, à -30° pendant 1 heure.

1/ Première hypothèse : Le premier atome de lithium introduit en position 2 par interconversion halogène-métal pourrait entrainer une désactivation de la position 3 vis à vis d'une attaque nucléophile par suite de l'effet électrodonneur du métal.

Dans le but de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, nous avons dans une première expérience hydrolysé à 0° le produit de la réaction entre le n-butyllithium et le dibromobenzo thiophène. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse montre que c'est un mélange constitué de 71 % de benzothiophène et de 29 % de bromo-3 benzo thiophène.

Ce résultat nous permet d'éliminer cette hypothèse car la présence de 71 % de benzothiophène montre de toute évidence que le benzothiényl dilithium-2,3 est formé au moins dans la même proportion.

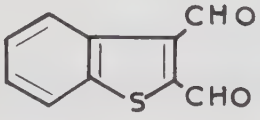
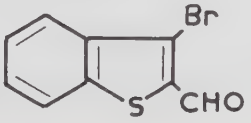
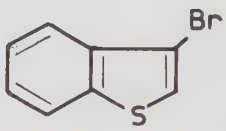
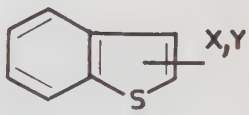
2/ Deuxième hypothèse : Lorsque la température remonte au dessus de -30° , il pourrait se produire des échanges secondaires entre le dérivé dilithié initialement formé et le dibromo benzothiophène qui n'a pas réagi au cours de l'interconversion halogène-métal. Une réaction secondaire analogue a déjà été décrite par GRONOWITZ et coll. sur des dérivés halogénés du thiophène (58) .

Nous avons effectué des réactions de formylation dans différentes conditions de température et de temps : 1 heure au reflux, 5 h à 0° , et 15 h à -30° . La composition en pourcentage des produits bruts de réaction a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats qui sont réunis dans le tableau IX , appellent les remarques suivantes :

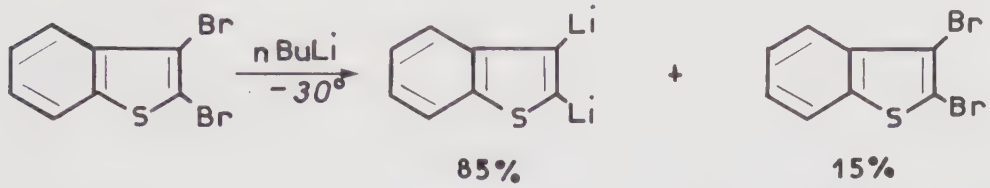
- La proportion de diformyl benzothiophène varie en fonction inverse de la température.
- La proportion de dérivés bromés en 3 (bromo-3 benzothiophène et bromo-3 formyl-2 benzothiophène) augmentée avec la température.

A ce point de notre étude, il semble donc que le dérivé dilithié se fait avec un rendement supérieur à 80 % ce que nous savions déjà grâce à la carbonatation où le rendement en produit purifié est de 80 % . D'autre part, dans les réactions effectuées à 0° ou au reflux de l'éther la présence de dérivés bromés en 3 dans des proportions importantes nous amène à proposer un mécanisme d'échange secondaire qui intervient lorsque la température est supérieure à -30° .

TABLEAU IX

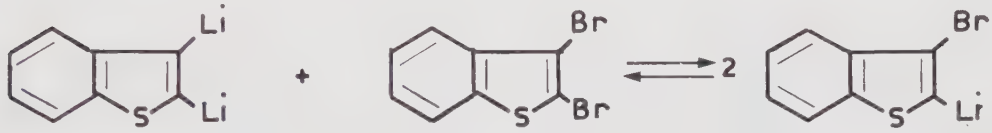
				
Reflux 1h	51°/.	25°/.	14,7.°/.	X=1°/.-Y=9°/.
0° 5h	62°/.	6°/.	24°/.	X=8°/.
-30° 15h	89°/.		11°/.	

- A 30° l'échange halogène - métal entre le dibromo benzo thiophène et le n-butyllithium donne environ 85 % de dérivé dilithié.



85% 15%

- Au cours de la remontée de température précédant l'hydrolyse il se produit un échange secondaire entre le dérivé dilithié et le dibromobenzothiophène non attaqué.



Si l'on admet que cet échange secondaire se fait complètement, la proportion de dérivé bromé en -3 et lithié en -2 ne peut être au maximum que de 30 %. De fait, dans l'opération II, nous trouvons du bromo-3 benzothiophène et du bromo-3 formyl-2 benzothiophène dans la proportion globale de 30 %. Or ces deux dérivés ne peuvent provenir que du bromo-3 benzothiényl lithium-2 lui-même issu de la réaction secondaire.

Il faut remarquer que dans l'opération III la présence de bromo-3 benzothiophène pourrait sembler contradictoire puisque le mécanisme que nous proposons implique la présence de dibromo-2,3 benzothiophène. Nous pensons que celui-ci après avoir réagi avec le n-butyllithium non utilisé dans l'interconversion, donne du bromo-3 benzothiényllithium-2 qui est hydrolysé en bromo-3 benzothiophène à la fin de la réaction.

III - ETUDE DES COUPLAGES DANS LE BENZOTHIOPHENE

Il nous a paru intéressant d'étudier d'une manière plus théorique certains paramètres de RMN de la molécule de benzothiophène. Nous nous sommes donc intéressés aux couplages intercycle et à leurs signes.

Les spectres effectués à 100 M Hz des dibromo-3,6 et -3,5 benzothiophènes 50 et 32 permettent de mettre en évidence les couplages intercycles entre le proton 2 et les protons benzéniques. On trouve ainsi

$$J_{2,6} = 0,5 \text{ Hz}$$

$$J_{2,4} = 0,2 \text{ Hz}$$

Par contre les interractions entre le proton 2 et les protons 5 et 7 sont inférieures à 0,10 Hz limite de résolution de l'appareil pour des solutions dégazées.

De même, l'analyse de nombreux dérivés substitués en 2 a permi de mettre en évidence le couplage intercycle

$$J_{3,7} = 0,7 \text{ Hz}$$

Nous n'avons pu pour l'instant analyser complètement tous les couplages éventuels entre le proton 3 et les protons benzéniques, à cause de la difficulté de synthèse des molécules nécessaires ; de ce fait nous n'avons pu déterminer le signe de $J_{3,7}$. Ces déterminations seront effectuées ultérieurement.

Les différents couplages observés dans cette étude avaient tous été notés

$J_{3,7}$ par de nombreux auteurs (83)

$J_{2,6}$ par (84) (85)

$J_{2,4}$ plus récemment par Brophy et Coll. (86)

par contre le signe de tous ces couplages était inconnu.

Nous avons donc entrepris l'étude de la détermination des signes de $J_{2,6}$ et $J_{2,4}$. Il faut rappeler en effet que la détermination des signes de constante apparaît comme indispensable à une étude de la transmission des effets de couplage et qu'elle devrait apporter ultérieurement des informations très importantes sur la géométrie et la structure électronique des molécules (87) . Il nous a donc paru intéressant de faire un rappel sur la signification du signe J .

1 - Rappel sur le signe de J .

Le signe de J (positif ou négatif) dépend de la nature du système énergétiquement le plus stable existant entre les noyaux couplés. (Antiparallèle ou parallèle) . (88) .

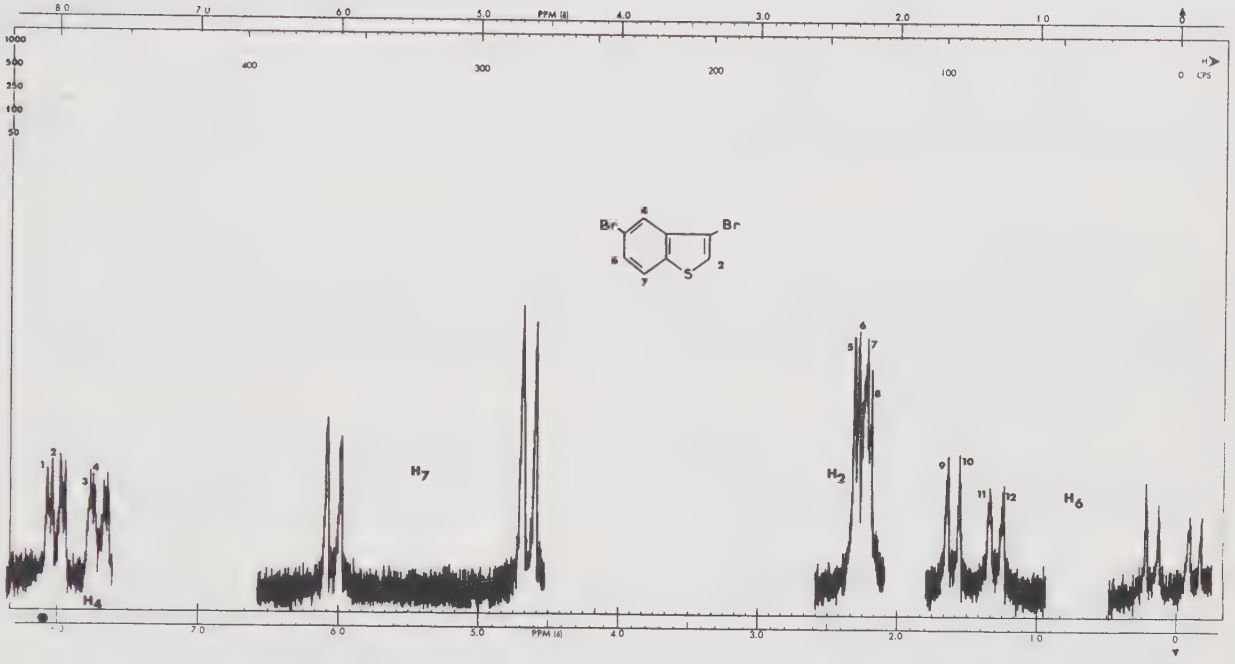

8.0
7.0
6.0
5.0
PPM (δ)
4.0
3.0
2.0
1.0
0
1000
500
250
100
50
400
300
200
100
0 CPS
Br
Br
S
H7
H2
H6
H4
PPM (δ)

Figure 1

a) Si le système ($H_A \uparrow \downarrow H_X$ et $H_A \downarrow \uparrow H_X$) est relativement plus stable, et si le système ($H_A \uparrow\uparrow H_X$ et $H_A \downarrow\downarrow H_X$) est relativement moins stable que les situations correspondantes en l'absence de couplage, J est positif.

b) Si le système ($H_A \uparrow\uparrow H_X$ et $H_A \downarrow\downarrow H_X$) est relativement plus stable et si le système ($H_A \downarrow\uparrow H_X$ et $H_A \uparrow\downarrow H_X$) est relativement moins stable que les situations correspondantes en l'absence de couplage, J est négatif.

Il faut enfin rappeler que le signe absolu des constantes de couplage n'est pas directement observable sur un spectre.

2 - Remarque sur le signe J .

Il peut parraître étonnant que dans certains cas l'orientation parallèle des spins nucléaires soit énergétiquement plus favorable, donc plus stable, que l'orientation antiparallèle. En fait ceci dépend de la façon dont les spins nucléaires sont en corrélation au travers des électrons de liaison.

a) Pour des protons directement liés (H_2 par exemple) il est évident que l'état dans lequel les spins nucléaires sont antiparallèles est le plus stable (énergie la plus faible) dans ce cas la constante est positive.

b) Dans le cas ou 2 protons sont attachés au même carbone, les deux liaisons CH sont fournies par des orbitales hybrides dans lesquelles les 2 électrons sont de même spin. Dans ce cas l'état de plus basse énergie pour ce système correspond à des orientations de spin protonique parallèles

La constante J est donc négative.

c) En poursuivant ce raisonnement on trouverait que pour des protons vicinaux H - C - C - H la constante est positive, elle redevient négative pour des protons situés sur des carbones 1 et 3 d'une chaine.

Cette transmission $\sigma - \sigma$ est assez bien respectée pour des carbones saturés, toutefois on doit remarquer que le signe de J est sensible à certains facteurs :

- L'angle formé par les liaisons entre les protons concernés.
- La nature des substituants portés par la chaine.
- Le changement d'hybridation du carbone porteur du proton (par exemple la constante geminale des éthyléniques et positive, alors que la théorie la prévoyait négative) .

3 - Détermination expérimentale des signes des couplages $J_{2,6}$ et $J_{2,4}$

Les signes des constantes de couplage $J_{2,4}$ et $J_{2,6}$ ont été déterminés à 100 M Hz sur un appareil VARIAN H A 100 en utilisant des solutions dégazées dans le deuterochloroforme.

Le spectre de chacun des protons H_2, H_4, H_6 et H_7 peut être considéré comme au premier ordre.

Les raies utilisées pour la détermination des signes des constantes $J_{2,4}$ et $J_{2,6}$ sont celles qui résultent des couplages entre les 3 protons H_2 H_4 et H_6 (système AMX) on ne tient pas compte des raies du proton H_7.

Deux méthodes distinctes ont été utilisées

- La double irradiation sélective
- Le Tickling

- α) La double irradiation sélective qui permet de comparer le signe de $J_{2,6}$ à celui de $J_{4,6}$.

Cette méthode permet donc de connaître le signe d'une constante relativement à un signe de constante connu.

Dans le cas présent nous avons utilisé la constante méta $J_{4,6}$ dont le signe déterminé par des calculs théoriques est positif (52).

Rappelons que dans l'irradiation sélective on supprime tout ou partie des interractions de couplage entre un noyau A et un noyau X ce qui se traduit par une coalescence des raies correspondant au même état de spin que le doublet inactivé.

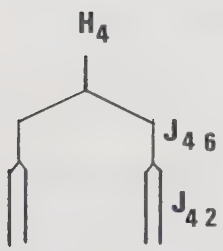
Ainsi une irradiation du doublet (1,2) situé à champ faible dans le spectre de H_4 provoque la coalescence du doublet (5,6) dans le spectre de H_2 si $J_{4,6}$ et $J_{2,6}$ sont de même signe et la coalescence du doublet 7,8 dans le cas contraire (figure 2).

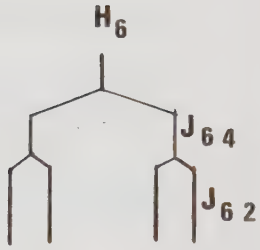
Inversement une irradiation du doublet (3,4) dans le spectre de H_4 provoque la coalescence du doublet (7,8) dans le spectre de H_2 si $J_{2,6}$ et $J_{4,6}$ sont de même signe et la coalescence du doublet (5,6) dans le cas contraire (tableau X).

L'expérience montre (figure 2) que $J_{2,6}$ et $J_{4,6}$ sont de même signe. La constante méta $J_{4,6}$ étant positive il en résulte donc que $J_{2,6}$ est également positive.

TABLEAU X

DOUBLE IRRADIATION SELECTIVE





Si J_{46} & J_{26} sont de même signe

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
H_4					α	β	α	β	α	α	β	β
H_2	α	β	α	β					α	β	α	β
H_6	α	α	β	β	α	α	β	β				

irradiation du doublet (1,2)

irradiation du doublet (3,4)

Si J_{46} et J_{26} sont de signe contraire

H_4					α	β	α	β	α	α	β	β
H_2	α	β	α	β					α	β	α	β
H_6	α	α	β	β	β	β	α	α				

irradiation du doublet (1,2)

irradiation du doublet (3,4)

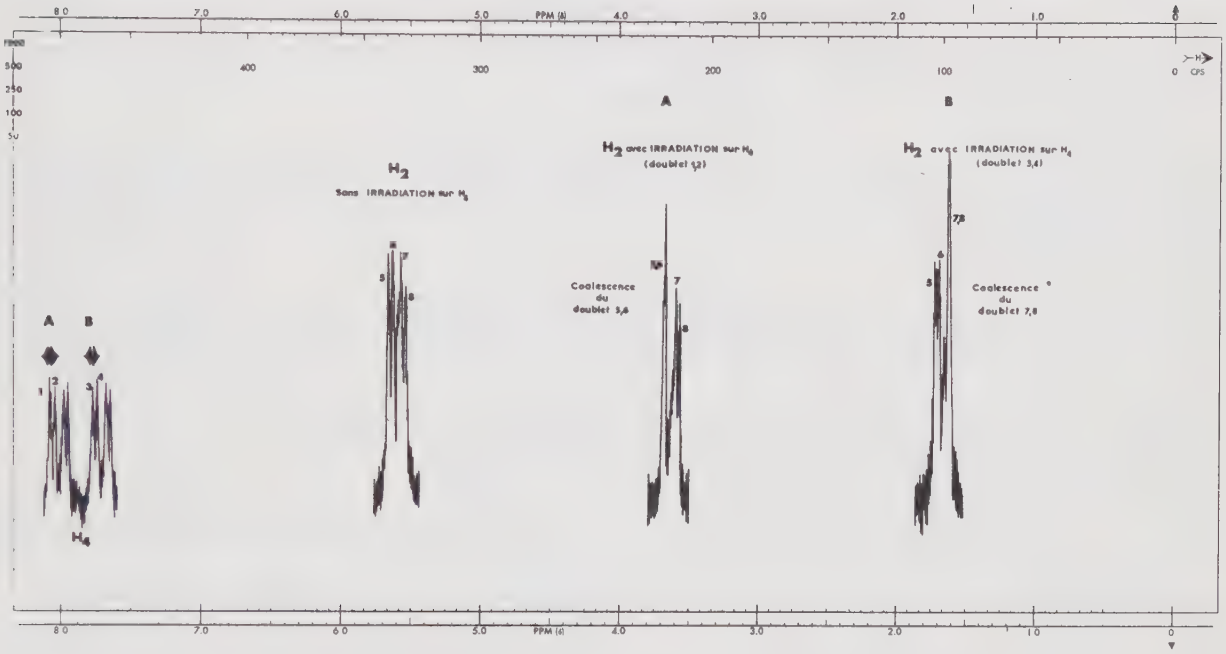

8.0
7.0
6.0
5.0
PPM (δ)
4.0
3.0
2.0
1.0
0
500
400
300
200
100
0 CPS
A
B
H2
Sans IRRADIATION sur H4
H2 avec IRRADIATION sur H4
(doublet 1,2)
H2 avec IRRADIATION sur H4
(double) 3,4)
Coalescence
du
doublet 3,4
Coalescence
du
doublet 7,8
H4

Figure 2

- β) Le tickling

Pour déterminer le signe de $J_{2,4}$ nous avons utilisé la méthode de Tickling. Le Tickling consiste en une irradiation par un champ de faible intensité d'une raie déterminée du spectre. Cette faible irradiation provoque le dédoublement des autres raies ayant un niveau d'énergie en commun avec la raie irradiée.

Dans le cas du dibromo-3,5 benzothiophène l'irradiation de la raie 9', correspondant à l'état de spin α pour les protons H_4 et H_2, provoquera un dédoublement des raies 5 et 7 qui correspondent aussi à l'état de spin α pour H_4 si $J_{2,4}$ et $J_{2,6}$ sont de même signe (Tableau XI). Par contre on observerait un dédoublement des raies 8 et 6 si $J_{2,4}$ et $J_{2,6}$ etaient de signe contraire.

Pour l'irradiation de la raie 12 les résultats enregistrés sont inverses de ceux provoqués par l'irradiation de la raie 9 et correspondent donc également à un signe positif de $J_{2,4}$ (figure 3) .

Les spectres obtenus au cours de ces deux irradiations bien que délicats à interpréter du fait de la faible valeur de la constante $J_{2,4}$ montrent clairement une augmentation de la hauteur du groupe de pics situés à droite par irradiation de la raie 9 et le phénomène inverse (augmentation du groupe de pics situés à gauche) par irradiation de la raie 12 . Ces résultats sont en accord avec l'équivalence des signes de $J_{2,4}$, $J_{4,6}$ et $J_{2,6}$ donc $J_{2,4}$ est positif. On peut remarquer que l'absence de résolution complète des systèmes perturbés provient du recouvrement partiel des pics dédoublés par les raies non perturbées 6 et 8 ou 5 et 7 . Toutefois la construction d'un diagramme tenant compte de ces recouvrements dans le cas d'un signe négatif de $J_{2,4}$ nous a montré que les coalescences observées et par conséquent l'augmentation des signaux seraient inverses de celles que nous avons observées.

Discussion des résultats.

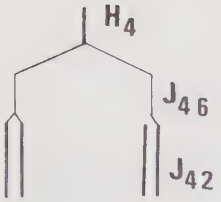
L'examen des spectres des dibromo-3,5 benzothiophène et dibromo-2,6 benzothiophène nous a permi de montrer l'existence de constantes intercycles $J_{2,4}$ et $J_{2,6}$ dont les signes sont positifs d'après notre étude. De plus on remarque l'absence de couplage entre le proton 2 et les protons 5 et 7 . Ceci nous amène à faire un certain nombre de remarques .

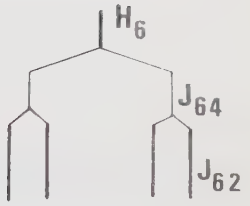
1) Stéréospécifité des couplages.

Comme nous l'avons déjà signalé, certains couplages avaient déjà été observés : $J_{2,4}$ et $J_{2,6}$ Par contre l'absence de $J_{2,5}$ et $J_{2,7}$ n'avait pas encore été signalée

TABLEAU XI

TICKLING





Si J_{24} est de même signe que J_{46} et J_{26}

1	2	3	4
α	B	α	B
α	α	B	B

5	6	7	8
α	B	α	B
α	α	B	B

9	10	11	12
α	α	B	B
α	B	α	B

irradiation de la raie 9

irradiation de la raie 12

Si J_{24} est de signe contraire à J_{46} et J_{26}

1	2	3	4
β	α	β	α
α	α	β	β

5	6	7	8
β	α	β	α
α	α	β	β

9	10	11	12
α	α	β	β
α	β	α	β

irradiation de la raie 9

irradiation de la raie 12

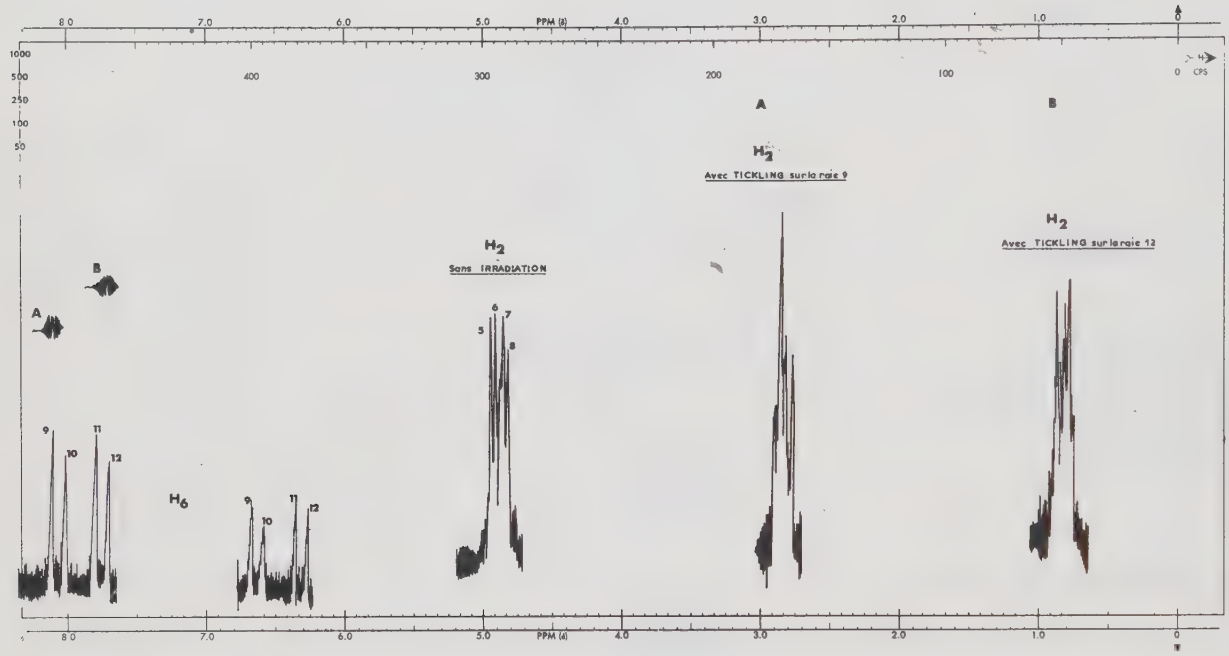

PPM (δ)
A
B
H2
Avec TICKLING sur la raie 9
H2
Sans IRRADIATION
H2
Avec TICKLING sur la raie 12
H6
CPS

Figure 3

dans le benzothiophène mais déjà remarquée dans le benzofuranne (89).

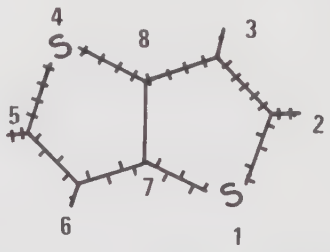
On peut constater que

a) le couplage $J_{2,6}$ s'effectue au travers de 6 liaisons dans une disposition trans - trans coplanaire des protons couplés, sa valeur X Hz est moins forte que celle du couplage trans - trans $J_{3,7}$ = X Hz. Ce résultat qui semble logique à priori (couplage ^5J > couplage ^6J) n'est pas toujours vérifié. Ainsi dans les thiénothiophènes (90) le couplage ^6J est supérieur au couplage ^5J. On peut attribuer ce phénomène à l'existence dans les thiéno [2,3-d] thiophène I et [3,2-b] thiophène II de 2 voies possibles de transmission du couplage, toutes deux dans une disposition trans - trans.

- Par l'intermédiaire de $C_2\ C_3\ C_8\ C_4\ C_5$ ou par l'intermédiaire de $C_2\ S_1\ C_7\ S_6\ C_5$ pour le thiéno [2,3-b] thiophène.

- Par l'intermédiaire de $C_2\ C_3\ C_8\ S_4\ C_5$ ou par l'intermédiaire de $C_2\ S_1\ C_7\ C_6\ C_5$ pour le thiéno [3,2-b] thiophène.

I

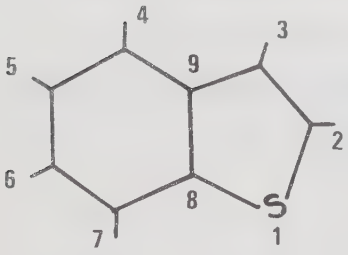


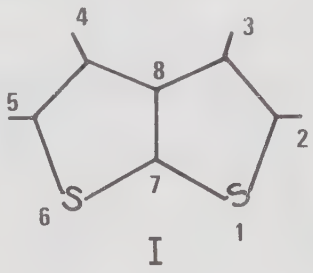
II

Il n'en est pas de même dans le cas du benzothiophène où le couplage $J_{2,6}$ aura une valeur inférieure à celle du couplage $J_{3,7}$.

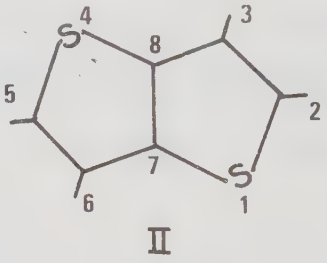
b) Le couplage $J_{2,4}$ qui suit une voie trans - cis est faible, ce qui confirme l'importance de la disposition des liaisons dans les couplages intercycles. On peut noter que les couplages cis - trans sont invisibles dans les conformations planes adéquates des aldéhydes hétérocycles (69). Ceci semble prouver que l'adjonction d'un cycle aromatique modifie suffisamment les angles de liaison ou la délocalisation sur l'ensemble du système bicyclique pour permettre l'observation de couplages non stéréospécifiques.

c) Le benzothiophène ne montre aucun couplage $J_{2,7}$ et $J_{2,5}$ bien que ce dernier soit dans une disposition favorable. Ces résultats sont à opposer à ceux des thiéno thiophène, bien que la disposition des cycles soit très voisine.





I



II

Dans le thiéno [3,2-b] thiophène on observe la présence des constantes de couplage $J_{2,6} = -0,20$ Hz et $J_{2,5} = +1,5$ Hz alors que les constantes analogues $J_{2,7}$ et $J_{2,5}$ sont nulles dans le benzothiophène.

Dans le thiéno [2,3-b] thiophène on observe une constante $J_{2,5} = +1,20$ Hz alors que la constante correspondante dans le benzothiophène est invisible.

Par contre le benzothiophène présente une constante $J_{2,4} = +0,20$ Hz absente dans le thiéno [2,3-b] thiophène.

Il est vraisemblable que ces résultats sont en rapport avec

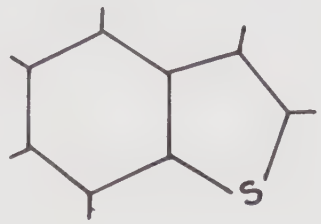
- la disposition relative des protons couplés dans les différents systèmes moléculaires
- la délocalisation dans ces systèmes et l'importance relative des formes mésomères ioniques (91).

Un examen systématique des couplages et de leurs signes dans les hétérocycles bicycliques aromatiques devrait permettre de mettre en évidence les facteurs nécessaires à la transmission des couplages lointains.

d) Signe des couplages.

La première détermination d'un signe de couplage ^6J vient d'être faite par A. Bugge (90) dans les thiénothiophènes mais le signe des différents couplages

dans les systèmes du type suivant était inconnu.



On constate :

- que le signe de $J_{2,6}$ est positif comme dans le cas des thiéno thiophènes, ce qui est en faveur d'une transmission σ. Un mécanisme de transmission $\sigma - \Pi$ aurait amené comme dans le cas du benzaldéhyde un signe négatif à la constante ^6J.

- que le signe de $J_{2,4}$ est positif, contrairement au signe du couplage analogue dans le thiéno [3,2-b] thiophène.

Cette constatation est particulièrement importante : en effet on aurait pu penser que la disposition anti stéréospécifique cis - trans inverserait le signe du couplage ^5J qui selon les déterminations antérieures nombreuses est toujours positif dans une disposition trans - trans. Cette supposition est détruite par l'observation dans notre cas d'un signe positif pour le couplage $J_{2,4}$ anti stéréosphécifique. Le mécanisme de transmission $\sigma - \sigma$ ou $\sigma - \pi$ conduit dans les deux cas pour un couplage ^5J à un signe positif (92) (93) il est donc logique d'attribuer dans notre cas la transmission au mode σ. Dans ces conditions le signe négatif du couplage observé dans le thiéthiophène pourrait être attribué à un couplage direct dans l'espace, couplage connu comme négatif (94). On pourrait rapprocher ces résultats de ceux trouvés dans le diformyl-2,3 thiophène ou le couplage entre les protons aldéhydiques est négatif (95).

Cette partie de travail effectuée en collaboration avec B. ROQUES et S. COMBRISSON est actuellement étendue à d'autres motifs benzothiophéniques. Cette étude et sa généralisation aux systèmes bicycliques de structure analogue fera l'objet d'une publication exhaustive.

Deuxième Partie

ETUDE DES BENZOTHIENOPYRIDAZINES

I - SYNTHESE DES BENZO (b) THIENO [2,3-d] PYRIDAZINES

Pour effectuer la synthèse des benzothiénopyridazines on pouvait envisager les différentes méthodes décrites pour la préparation des pyridazines et de leurs homologues.

Nous en avons retenu deux qui ont montré leur efficacité dans la préparation des thiéno [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines (4) et (5) des thiazolo [4,5-d] pyridazines (7) et des furo [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines (1).

La première méthode est une synthèse bimoléculaire qui consiste à condenser les dérivés dicarbonylés, aldéhydes ou cétones avec l'hydrazine. La seconde met en jeu des réactions de dégradation ménagée de benzothiénopyridazines substituées sur le cycle pyridazinique.

Le premier type de réaction permet la préparation du noyau fondamental, la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 9 à partir du diformyl-2,3 benzo (b) thiophène.

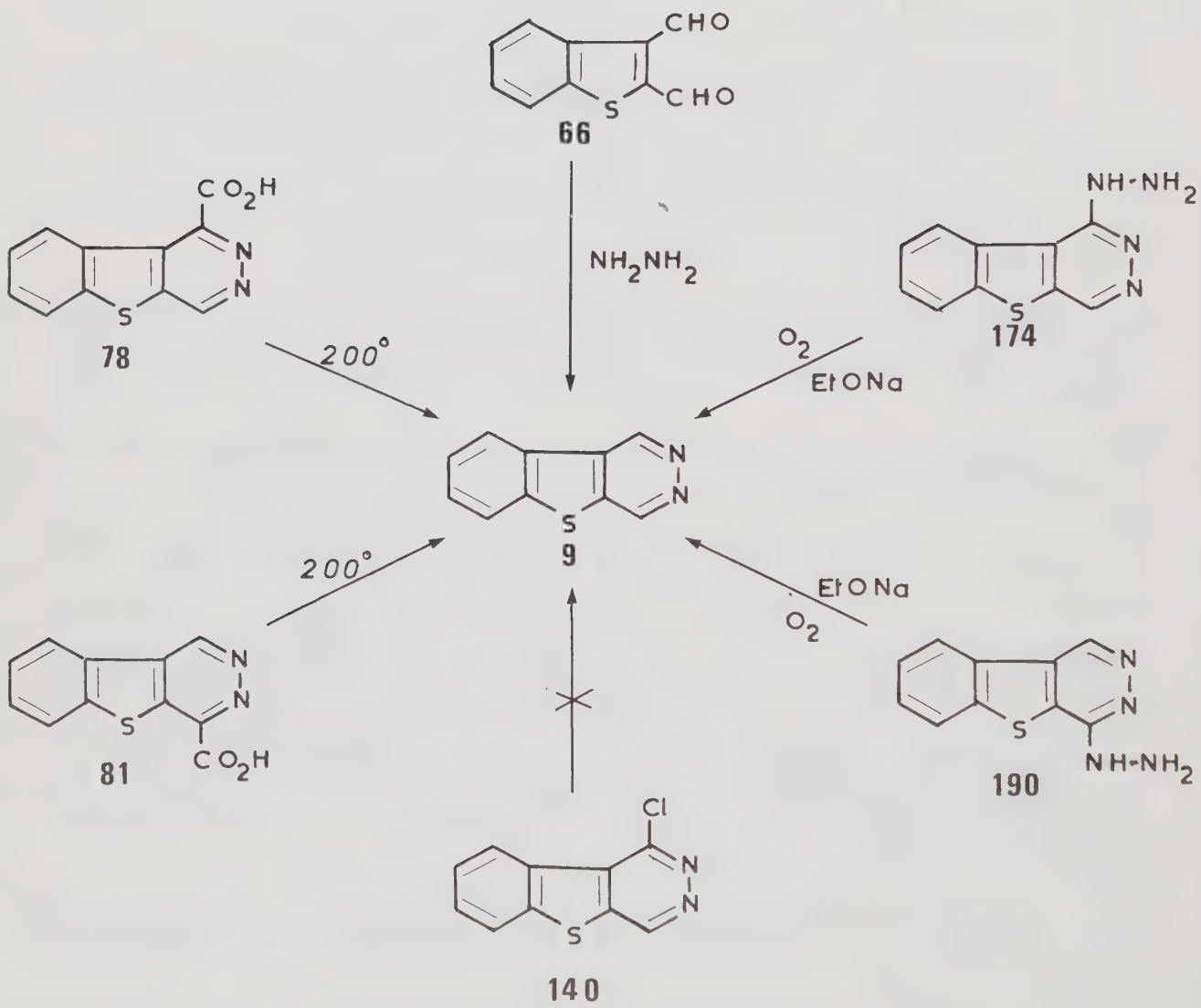
La cyclisation du dérivé diformylé en benzothiénopyridazine s'effectue très facilement avec un rendement de 60 % par action de l'hydrazine dans l'éthanol à reflux.

Au moyen de cette méthode il est également possible de préparer la N,N-diéthylcarboxamido-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 78 à partir du N,N-diéthylamide de l'acide formyl-2, benzothiényl-glyoxylique-3 56 et la N,N-diéthylcarboxamido-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 80 à partir du N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3 benzothiényl glyoxylique-2 70. L'amide 80, par hydrolyse alcaline, a conduit à la carboxy-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 81. De même, en condensant le formyl-2 acétyl-3 benzo (b) thiophène 73 et l'hydrazine, nous avons préparé la méthyl-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 82.

La seconde méthode, basée sur des réactions de dégradation ménagée, fait intervenir soit les hydrazino-1 et -4 benzothiénopyridazines soit la carboxy-4 benzothiénopyridazine.

L'hydrazino-1 benzothiénopyridazine 174 dont la préparation est étudiée plus loin conduit par chauffage au reflux en milieu alcalin dans l'éthanol avec un barbotage d'oxygène à la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 9. Le dérivé hydraziné en position 4 190 traité dans des conditions identiques conduit au même résultat.

TABLEAU XII


CHO
CHO
S
66
NH_2NH_2
CO_2H
N
N
S
78
200°
O_2
EtONa
$NH\text{-}NH_2$
174
200°
EtONa
O_2
81
CO_2H
190
$NH\text{-}NH_2$
Cl
140

Cette réaction étudiée de manière extensive par Albert et Catteral (59) a été retrouvée d'une façon constante avec les dérivés hydrazinés des thiénopyridazines (4), des furopyridazines (3) et des thiénopyrimidines (60). Le chauffage à 200° sous vide de la carboxy-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 81 conduit par décarboxylation à la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine.

Par contre, il ne nous a pas été possible d'obtenir la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine à partir des chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 140 et chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 141 par hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié à 5 % même sous 75 kg à la température ambiante.

La benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 9 est un solide blanc fondant à 126°, soluble dans le méthanol et les solvants organiques usuels, et sublimable à pression réduite. Cet hétérocycle est un produit très stable qui résiste à l'hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié ou de nickel de Raney même sous 100 kg d'hydrogène à 80° ; il résiste également à la désulfuration en présence de nickel de Raney alors que le benzothiophène est très facilement dégradable par ce procédé qui est employé dans la détermination des structures de ses dérivés substitués.

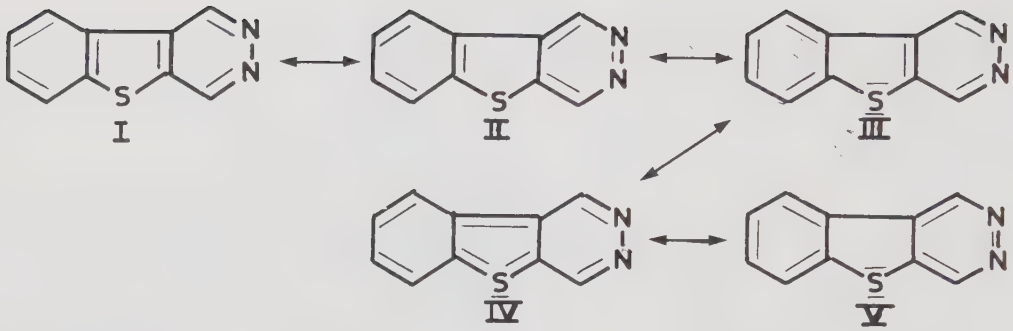
La benzothiénopyridazine se comporte comme un dérivé monobasique, elle donne un monoiodométhylate 83 un monochlorhydrate 84 et un monobromhydrate 85.

Alors que l'étude de la phtalazine, de la thiénopyridazine et de la furopyridazine a montré une désactivation importante du cycle diazinique et du cycle accolé, la benzothiénopyridazine présente une bonne sensibilité aux attaques électrophiles. Elles ont lieu sur le cycle benzénique : la benzothiénopyridazine réagit avec l'acide de Nordhausen, l'acide nitrique ou le brome pour donner les dérivés sulfonés, nitrés ou bromés correspondants dont la structure sera étudiée dans un chapitre ultérieur.

Dans le cas de la phtalazine, de la furopyridazine ou de la thiénopyridazine l'inertie vis à vis des substitutions électrophiles a été expliquée par la désactivation due aux deux atomes d'azote adjacents du cycle diazinique à fort caractère électronégatif ; en outre cet effet se transmet avec beaucoup de facilité au cycle voisin. Dans la benzothiénopyridazine, la désactivation due aux deux atomes d'azote est très importante sur les carbones 1 et 4 du cycle diazinique, par contre elle est atténuée sur le cycle benzénique.

Cette diminution d'effet peut être expliquée par l'éloignement relatif de l'homocycle. Cependant, les conditions de préparation des dérivés sulfonés, nitrés et bromés qui exigent parfois des températures élevées indiquent que cette désactivation est malgré tout assez sensible : en effet, il nous a été impossible de préparer des dérivés disubstitués sauf dans le cas de l'acide nitrique ; de plus des réactions de substitution électrophile douces telles que les réactions d'acétylation par Friedel Craft ou de formylation par Vilsmeier-Haack n'ont pas été possibles.

TABLEAU XIII



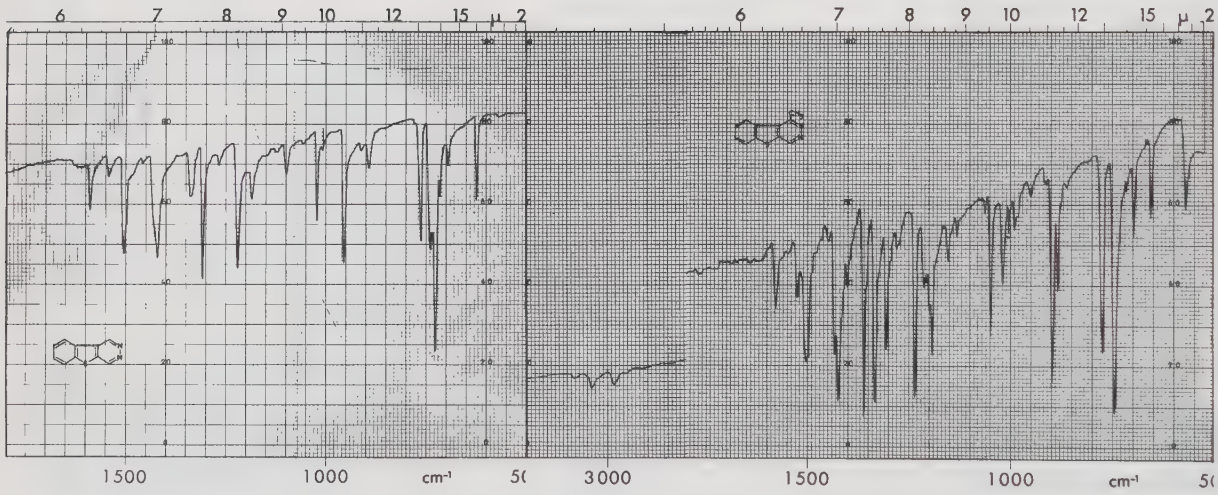


Figure 4

En présence de peroxyde d'hydrogène à 30 % en solution dans l'acide acétique à température ambiante, la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine conduit à un mono N-oxyde S-dioxyde. La RMN indique qu'il s'agit d'un mélange de deux isomères dans la proportion de 20 % et 80 % .

II - ETUDE PHYSIQUE DE LA BENZOTHIENOPYRIDAZINE

La benzothiénopyridazine est un système tricyclique de structure plane, l'accolement du benzothiophène et de la pyridazine confère à l'ensemble une stabilité supérieure à celle du benzothiophène. En effet, alors que le benzothiophène subit facilement la désulfuration par le nickel de Raney, la benzothiénopyridazine présente une très grande stabilité à cette réaction.

Dans cet hétérocycle, la délocalisation électronique permet de prévoir 5 formes mésomères non ioniques.

Les formes II, III et V pourraient avoir un poids sensiblement moins grand que la forme I, car elles ne respectent pas l'aromaticité du thiophène, d'autres part la forme IV paraît être d'un poids encore plus faible car elle comporte un décet sur l'atome de soufre.

Nous étudierons successivement dans ce chapitre les spectres infrarouge, ultraviolet et de RMN .

a) Spectres infrarouge

Les spectres IR de la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 9 et de la méthyl-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 82 présentent les caractéristiques suivantes :

- le spectre de la benzothiénopyridazine se distingue par un faible nombre de bandes intenses (12)
- dans la région des vibrations de valence C-H
  - la benzothiénopyridazine ne présente pas de bande dans le cas de spectres effectués à l'état solide
  - la méthyl-1 benzothiénopyridazine présente 2 bandes de faible intensité à 3060 et 2985 cm^{-1} .
- Dans la région des vibrations de valence des cycles, on observe des bandes vers 1505 - 1590 cm^{-1} et 1420 - 1430 cm^{-1}
- Dans la région des vibrations de déformation des CH dans le plan on retrouve des bandes de très forte intensité vers 1235 - 1190 cm^{-1} .

- Dans la région des vibrations de déformation des cycles dans le plan et des vibrations des CH hors du plan, on note des bandes de forte intensité vers 720 - 770 cm^{-1} et 955 - 1025 cm^{-1}.

Les seules bandes retrouvées d'une manière constante dans tous les spectres IR des benzothiénopyridazines sont celles situées entre 720 et 770 cm^{-1}, bandes que l'on retrouve dans les benzothiophènes substitués en 2 et 3. L'examen des spectres IR ne nous permet pas de trouver des bandes exclusivement attribuables aux benzothiénopyridazines aussi il nous semble impossible d'utiliser ces spectres pour la caractérisation de cet hétérocycle.

b) Spectres ultraviolet

La faible solubilité des benzothién opyridazines nous a beaucoup géné dans les études physiques de ces hétérocycles aussi nous n'avons pas pu donner l'ampleur voulue au chapitre des spectres ultraviolet. Le spectre ultra-violet de la benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans l'eau montre des maximum d'absorption à 232, 257 et 325 nm. On y trouve une fusion avec déplacement des bandes caractéristiques du benzène (255 nm) de la pyridazine (240 nm) et du thiophène (230 nm).

L'examen de la benzothiénopyridazine en milieu acide montre un effet bathochrome important du second maximum d'absorption dû à la protonation d'un azote.

Ce spectre est à rapprocher de celui du phénantrène où les maximum d'absorption sont situés à 232 nm, 257 nm et 325 nm.

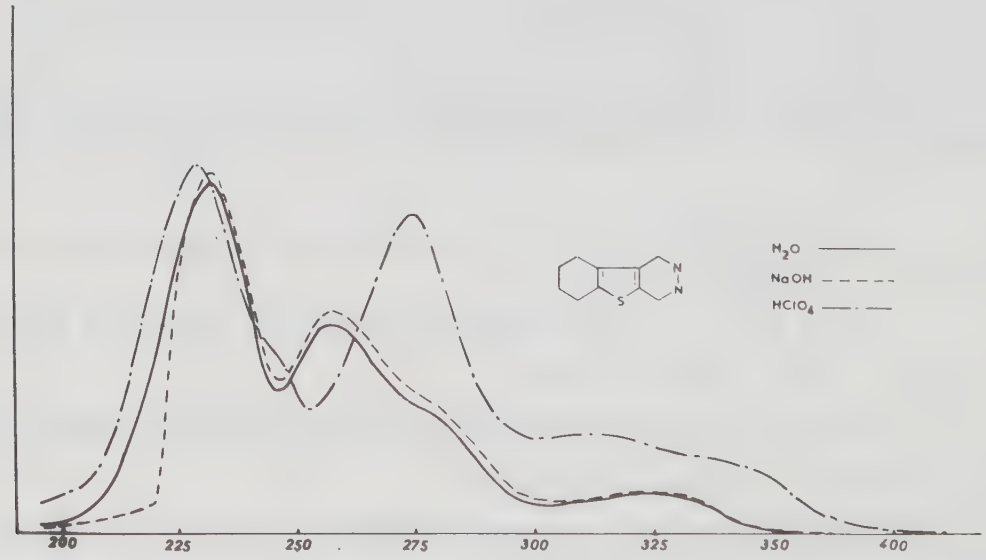


Figure 5

c) Etude en RMN de la benzothiénopyridazine

L'étude en RMN de la benzothiénopyridazine et du motif benzothiophénique permet de mettre en évidence les formes mésomères préférentielles par examen des effets de cycles.

Etude des déplacements chimiques de la benzothiénopyridazine.

Les déplacements chimiques des protons d'un système aromatique condensé sont sous la prépondérance de trois grands facteurs :

a) Les effets de cycles associés qui sont dûs aux courants paramagnétiques de circulation des électrons π .

b) La localisation des charges au niveau des différents carbones substitués de la molécule. En série hétéroaromatique cette localisation traduit le caractère électroattracteur des hétéroatomes et coïncide en première approximation avec les différentes formes mésomères ioniques préférentielles.

c) Les effets locaux d'anisotropie des hétéroatomes.

On ne peut étudier les déplacements chimiques de la benzothiénopyridazine sans examiner au préalable les déplacements chimiques des protons dans les entités auxquelles elle est apparentée, c'est-à-dire : le thiophène, la pyridazine, la phtalazine et la thiénopyridazine.

Dans tous les cas les déplacements chimiques obtenus ont été comparés à ceux calculés à partir des courants de cycles. Ces derniers sont obtenus en utilisant les données géométriques de la littérature : benzène (64), thiophène (65) pyridazine (66).

Les effets de démasquage dûs au benzène sont empruntés à Johnson et Bouey (67) et le courant de cycle du thiophène est calculé à partir de Pople (68) avec les paramètres de Roques et Coll. (69).

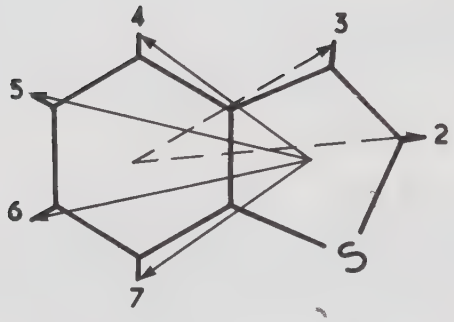
$$\delta \text{ ppm} \quad \frac{-e^2 a^2}{2m\, e^2 k^3}$$

Le courant de cycle de la pyridazine est assimilé à celui du benzène en accord avec Black et Coll. (70).

A - Benzothiophène

Le benzothiophène provient de l'accolement des cycles benzénique et thiophénique et les déplacements chimiques de la molécule devraient en première approximation refléter les perturbations apportées par l'effet de cycle du thiophène sur les protons benzéniques et réciproquement (figure 5 et tableau XIV).

Figure 5



$T_4 = 3.30$ $B_2 = 4.50$
$T_5 = 4.50$ $B_3 = 3.60$
$T_6 = 4.40$
$T_7 = 3.15$

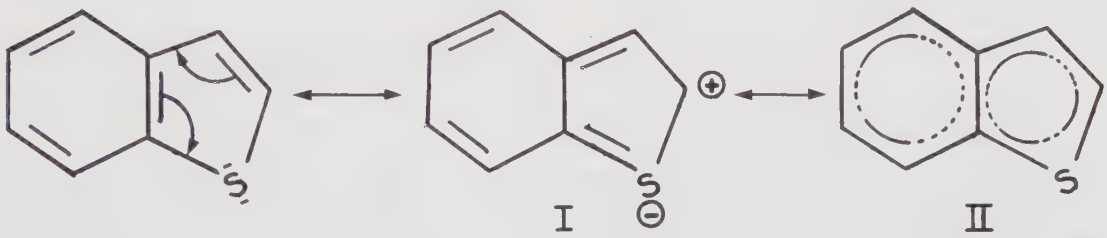
TABLEAU XIV

	2	3	4	5	6	7
R (A°)	4,50	3,60	3,30	4,50	4,40	3,15
σ Thiophène			0,61	0,20	0,25	0,70
σ Benzène	0,30	0,55				
δ Calc.	7,60	7,65	7,91	7,50	7,55	8,00
δ Exp.	7,29	7,26	7,71	7,27	7,30	7,77
Δδ	-0,31	-0,39	-0,20	-0,23	-0,25	-0,23

Les résultats du tableau XIV , indiquent clairement une diminution du courant de cycle thiophènique au profit du benzène beaucoup plus aromatique. (La diminution de ce courant est d'environ 1/3 si l'on se base sur les déplacements chimiques des protons 4 et 7) .

Cette diminution a pour effet non seulement de minimiser le démasquage paramagnétique des protons benzéniques mais également de provoquer un blindage des protons thiophéniques bien que ceux-ci subissent l'effet de cycle du benzène.

On peut remarquer que dans le benzothiophène du fait de la participation de l'hétéroatome à la délocalisation sur les deux cycles il peut exister une forme mésomère II admettant un courant de cycle général.



I II

Il n'en est pas de même dans le benzofuranne qui de ce fait voit le courant de cycle furannique disparaître à peu près complètement. D'autre part on peut noter que c'est l'existence de la forme ionique I qui justifie les substitutions électrophiles préférentielles en position 3 dans le benzothiophène.

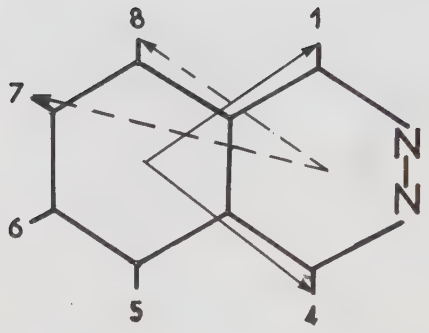
B) Phtalazine

Comme précédemment, on trouve dans le tableau XV les δ calculés et trouvés en prenant comme valeur 9,17 ppm pour les déplacements chimiques des protons adjacents aux azotes de la pyridazine. La géométrie de la molécule et les distances nécessaires aux calculs des courants de cycle se trouvent sur la figure 6 .

Les résultats du tableau XV montrent un bon accord avec les calculs pour les positions 5 et 8 mais un démasquage plus important en 6 et 7 ($\Delta\delta = +0{,}25$), et plus faible en 1 et 4 ($\Delta\delta = -0{,}43$) que ceux attendus. Dans ce cas l'origine des écarts n'est pas due à une diminution du courant de cycle mais à deux causes tout à fait différentes.

- d'une part pour les protons 1 et 4 on peut admettre qu'il y a compensation du démasquage important que provoquent les deux atomes d'azote de la pyridazine par les électrons du cycle benzènique accolé.

Figure 6

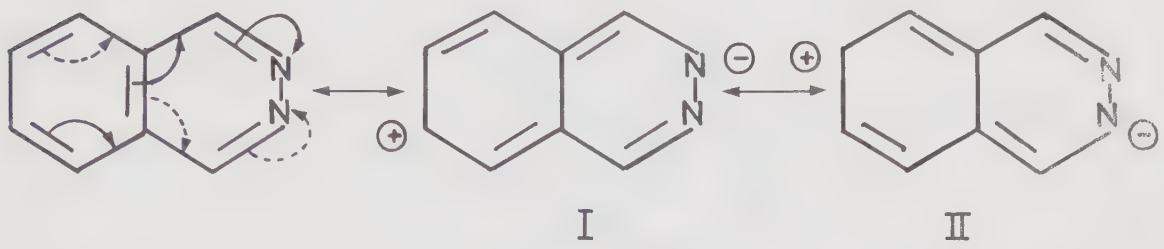


$B_{1=3,30}$ $P_{7=4,70}$
$B_{4=3,30}$ $P_{8=3,30}$

TABLEAU XV

	1	4	5	6	7	8
R (A°)	3,30	3,30	3,30	4,70	4,70	3,30
σ Benzène	0,70	0,70				
σ Pyridazine			0,70	0,30	0,30	0,70
δ Calc.	9,87	9,87	8,00	7,60	7,60	8,00
δ Exp.	9,44	9,44	7,93	7,85	7,85	7,93
Δδ	-0,43	-0,43	-0,07	+0,25	+0,25	-0,07

- d'autre part, pour les protons 6 et 7 on peut penser qu'il y a transmission à leur niveau de la déficience en électrons π du système d'après les formes mésomères I et II .

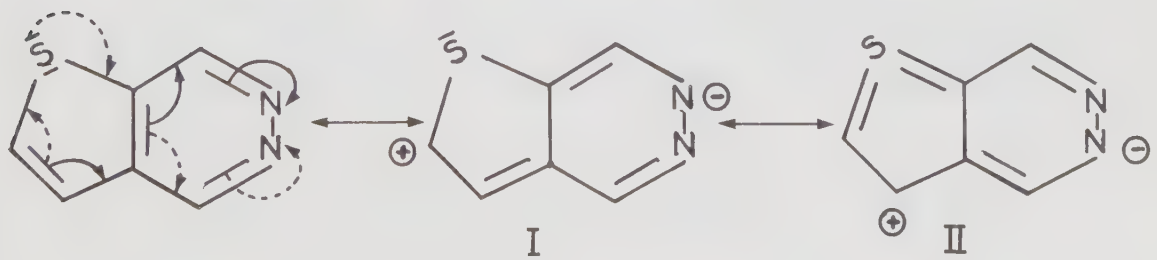


I II

C - Thiénopyridazine (tableau XVI et figure 7)

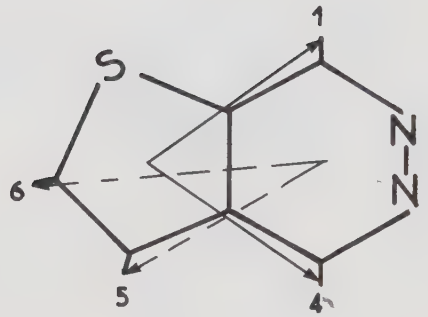
Comme pour la phtalazine on constate un démasquage légèrement inférieur en 1 et 4 dû à la compensation du démasquage provoqué par les azotes grâce aux électrons du cycle thiophénique accolé. La compensation est plus importante que dans la phtalazine car l'énergie de résonance du thiophène est inférieure à celle du benzène ce qui rend plus aisée l'attraction des électrons de l'hétérocycle soufré. Il n'est pas exclu d'autre part que dans le cas de la phtalazine il existe une légère diminution du courant de cycle de la pyridazine ce qui entrainerait un démasquage des protons de l'hétérocycle azoté.

Dans la thiéno [2,3-d] pyridazine le proton 5 résonne à un champ relativement proche de celui attendu du fait du courant de cycle pyridazinique, par contre le proton 6 résonne à un champ beaucoup plus faible. Ce phénomène est en rapport avec le caractère attracteur des atomes d'azote pyridaziniques dans les formes mésomères ioniques I et II . La forme I qui explique le démasquage du proton 6 semble avoir un poids important



I II

Figure 7



$T_{1} = 3.15$ $P_{5} = 3.60$
$T_{4} = 3.30$ $P_{6} = 4.50$

TABLEAU XVI

	1	4	5	6
R(A°)	3,15	3,30	3,60	4,50
σ Pyridazine			0,55	0,30
σ Thiophène	0,70	0,61		
δ Calc.	9,87	9,78	7,65	7,60
δ Exp.	9,61	9,72	7,54	7,90
Δ δ	-0,26	-0,06	-0,11	+0,30

- Ce phénomène existe également dans les furopyridazines où il faut remarquer qu'il est particulièrement intense :

En effet sur le plan de la réactivité chimique, il explique :

1 - la diminution considérable de réactivité des pyridazines associées vis à vis des attaques électrophiles, une éventuelle substitution électrophile dans les furo et thiéno [2,3-d] pyridazines devant avoir lieu sur les positions 5 . Ceci a été confirmé expérimentalement dans le cas des furopyridazines (3) .

2 - le peu de poids de la forme II dans le cas de la thiénopyridazine et son absence probable dans le cas de la furopyridazine expliquent les substitutions nucléophiles préférentielles des dihalogénofuro et thiénopyridazines.

Dans la forme II, en effet l'azote en 3 polarise la double liaison $N_3 = C_4$ faisant apparaître une charge positive sur le carbone 4 sans que celle-ci puisse être compensée par une délocalisation importante de la double liaison intercycle. Ce phénomène provoque donc un accroissement de la charge portée par l'azote en 3 ce qui est parfaitement illustré par le diagramme des charges calculé par Yoshina (82) selon la méthode de Hückel. La plus grande basicité de l'azote en 3 a été également mise en évidence par Roques (4) dans l'étude des lieux de protonation et de quaternarisation des thiéno [2,3-d] pyridazines.

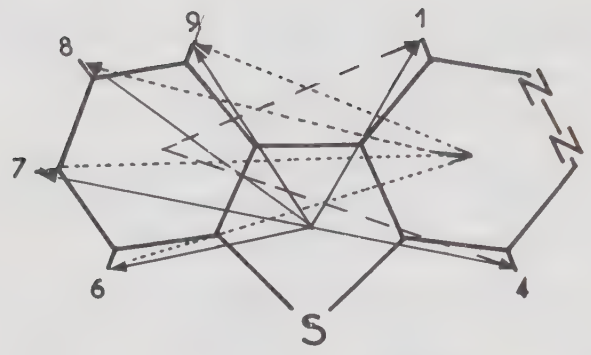
D - Benzothiénopyridazine

Pour construire la molécule de la benzothiénopyridazine nous nous sommes servi des distances de liaison du benzothiophène selon J.C. Patel (76) (figure 8 et tableau XVII) .

D'après le tableau XVII nous voyons que le thiophène possédant une énergie de résonance beaucoup moins grande que le benzène et la pyridazine son effet de cycle est sans doute sensiblement diminué. Ceci est d'autant plus vraisemblable que dans des systèmes tricycliques le cycle central est toujours défavorisé par la délocalisation de ses voisins par exemple dans l'anthracène ou le dibenzothiophène.

Dans ces conditions les résultats trouvés sont en accord avec les explications relatives aux cycles précédents. On remarque en particulier un démasquage nettement moins important des protons diaziniques ce qui s'explique par la compensation apportée par l'ensemble du système benzothiophénique du fait de la participation des formes ioniques I et III .

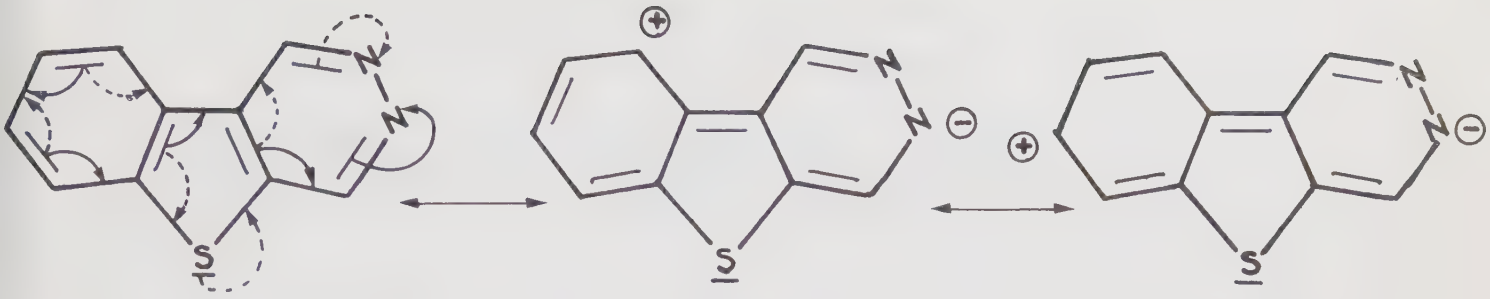
Figure 8



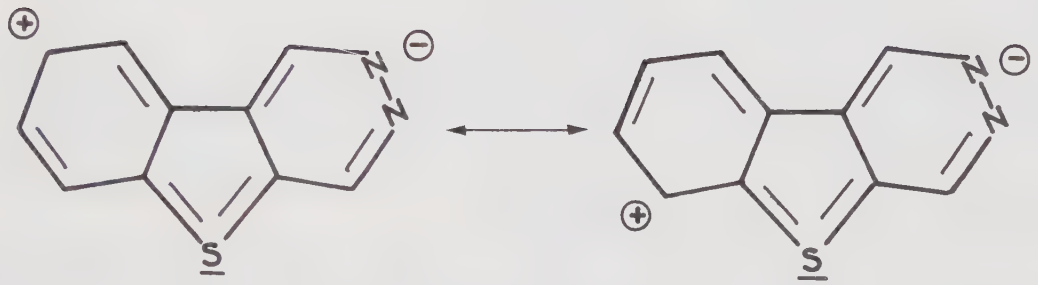
$T_1 = 3.30$ $B_1 = 3.90$ $P_6 = 5.50$
$T_4 = 3.15$ $B_4 = 5.50$ $P_7 = 6.40$
$T_6 = 3.15$ $P_8 = 5.90$
$T_7 = 4.40$ $P_9 = 3.90$
$T_8 = 4.50$
$T_9 = 3.30$

TABLEAU XVII

	1	4	6	7	8	9
σ (Benzène)	0,45	0,18				
σ Pyridazine			0,18	≤ 0	≤ 0	0,45
σ Thiophène	0,61	0,70	0,70	0,25	0,20	0,61
δ Calc.	10,23	10,00	8,18	7,55	7,50	8,36
δ Exp.	9,76	9,68	7,90	7,70	7,70	8,23
$\Delta\delta$	- 0,47	- 0,32	- 0,28	+ 0,15	+ 0,20	- 0,13



I II



III IV

L'écriture de ces formes mésomères fait apparaître un excès de charge positive en 7 et 9 dans les structures I et II qui sont sans doute d'un poids nettement plus important que les formes III et IV qui impliquent la présence d'un décet sur l'atome de soufre. Dans ces conditions, on peut s'attendre à ce que les substitutions électrophiles préférentielles se trouvent sur les carbones 6 et 8 .

Enfin, comme dans les thiénopyridazines et les furopyridazines la position 1 est celle qui est la plus susceptible de subir une substitution nucléophile.

III - ETUDE DE L'HYDROLYSE DE LA N,N-DIETHYL CARBOXAMIDO-1 BENZO (b) THIENO [2,3-d] PYRIDAZINE .

La N, N-diéthyl carboxamido-1 benzothiénopyridazine **78** présente comme son isomère en -4 une résistance à l'hydrolyse, elle conduit facilement à son chlorhydrate **89** sans être hydrolysé en acide correspondant après chauffage pendant 1 h dans l'acide chlorhydrique à 20 % .

Par chauffage à reflux dans une solution propanolique de potasse, nous avons vu que la carboxamido-4 benzothiénopyridazine conduisait au sel de potassium de l'acide correspondant puis à l'acide **81** .

Traitée dans des conditions identiques la carboxamido-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **78** ou son chlorhydrate **89** nous ont permis d'obtenir avec de très faibles rendements un composé qui semblait être l'acide carboxylique en 1 .

Parallèlement nous avons étudié le comportement de la benzothiénopyridazine au cours de la réaction de Reissert. L'addition nucléophile réalisée avec le cyanure de potassium et le chlorure de benzoyle nous a conduit à l'intermédiaire **91** que nous avons hydrolysé en un acide carboxylique pouvant être l'un des deux isomères **92** ou **81** . Une réaction analogue a été effectuée par Popp et Coll. (**72**) sur la phtalazine.

A ce point de notre étude nous nous trouvions en présence de trois isomères dont les analyses centésimales correspondaient toutes à la formule brute $C_{11} H_6 N_2 O_2 S$ mais dont les points de fusion, les spectres IR et les spectres de RMN étaient différents.

L'étude de la structure du dérivé obtenu par la réaction de Reissert qui a été effectuée par voie chimique, par RMN et par spectrométrie de masse, nous a amené à remettre en cause la structure du produit d'hydrolyse de l'amide **78** .

1) Etude de la dégradation thermique sous vide.

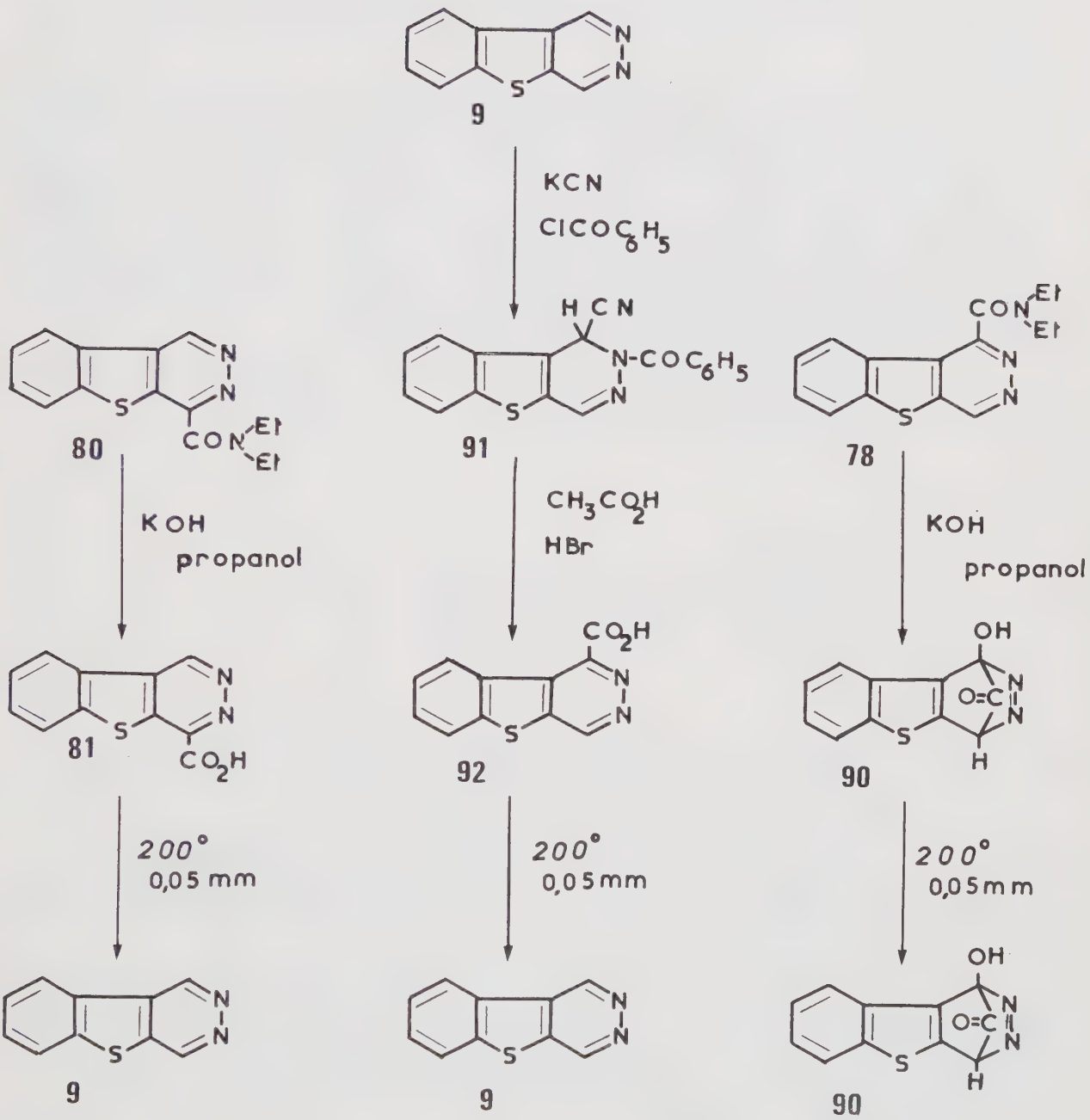
Par chauffage vers 210° sous 0,05 mm , l'acide **81** et le produit de la réaction de Reissert **92** se décarboxylent pour conduire à la benzothiénopyridarine. Par contre, le troisième dérivé **90** ne subit pas de modification.

2) Etude des spectres de RMN .

Elle nous a permis d'attribuer de façon univoque la structure de l'acide obtenu par la réaction de Reissert.

Le spectre de RMN de la carboxy-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine présente 3 massifs de protons benzéniques à 7,87 ppm , 8,35 ppm et 8,78 ppm et un singulet attribuable au proton diazinique H_1 à 10,52 ppm . Le déblindage de ce proton ($\Delta \delta$ = 0,34 ppm) par rapport à la benzothiénopyridazine s'explique par la présence du groupement acide carboxylique qui possède un fort effet électroattracteur.

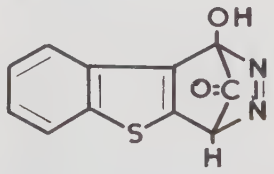
TABLEAU XVIII



De même le composé obtenu par la synthèse de Reissert a un spectre de RMN qui montre 2 massifs de protons benzéniques à 8,42 et 7,78 ppm et un singulet à 10,13 ppm attribuable au proton diazinique. Par conséquent, il nous est possible d'attribuer la structure d'un acide carboxylique en 1 à ce dérivé. En effet le proton H_4 subit un très léger déblindage et le proton H_9 subit un blindage par suite de la proximité du groupement COOH .

Nous nous trouvons donc en présence des deux acides carboxyliques isomères en 1 et 4 de la benzothiénopyridazine. Le spectre de RMN du troisième dérivé 90 montre la présence de deux massifs à 9,83 et 7,53 ppm attribuables aux protons benzéniques et d'un singulet à 8,01 ppm . On relève en outre la présence d'un signal à 13,70 ppm attribuable à un proton de groupement OH . Le singulet à 8,01 ppm ne peut être attribué qu'au proton diazinique. Il faut remarquer le blindage intense qui existe par rapport à l'hétérocycle fondamental ($\Delta\ \delta \simeq -2$ ppm) . Ce déplacement chimique anormal nous a amené à proposer pour ce troisième dérivé une structure cyclique pontée.

Il faut remarquer que la formation d'une structure analogue a été observée tout récemment par Yoshina et Maeba (73) dans une furo [2,3-d] pyridazine



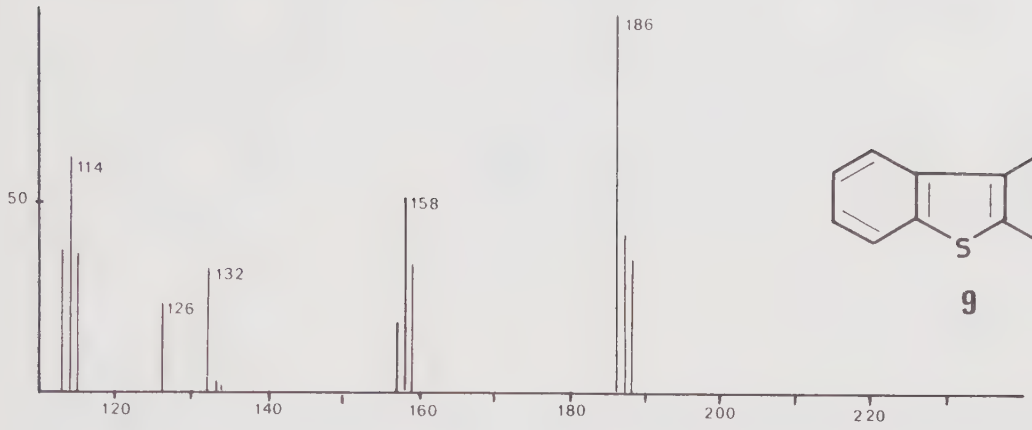
3) *Etudes des spectres de masse.* (Tableau XIX)

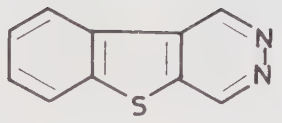
Nous avons utilisé la spectrométrie de masse pour confirmer cette structure. Les spectres de la benzothiénopyridazine 9 , de la carboxy-4 benzothiénopyridazine 81 et du dérivé 90 nous permettent après un premier examen de distinguer deux types de dégradation de l'ensemble diazinique.

- La benzothiénopyridazine présente principalement outre le pic de l'ion moléculaire à m/e 186 , un pic à m/e 158 correspondant à $M-N_2$ et à m/e 157 correspondant à la perte de HCN . On trouve ensuite un pic à m/e 132 qui correspond au cycle benzothiophénique, les pics de masse inférieure sont dûs à des composés de dégradation et de réarrangement du benzothiophène.

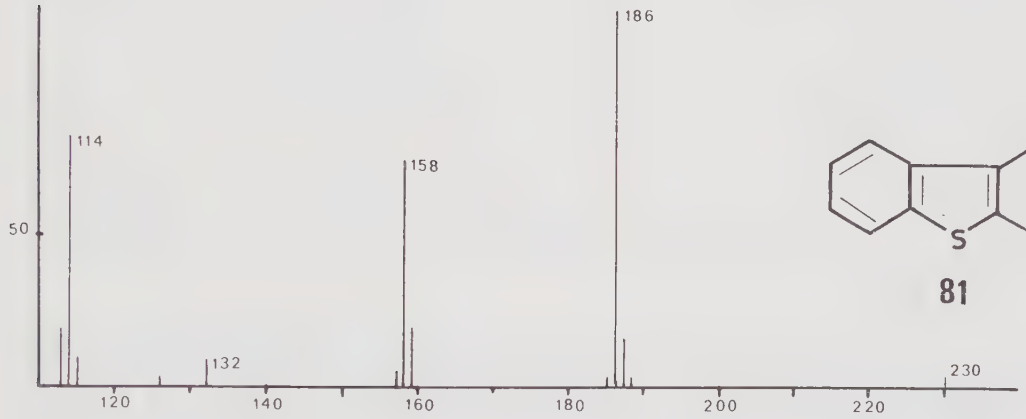
- Le spectre de la carboxy-4 benzothiénopyridazine présente en dehors de l'ion moléculaire à m/e 230 (de très faible intensité) , un pic à m/e 186 correspondant

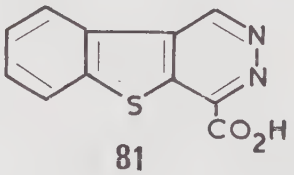
TABLEAU XIX



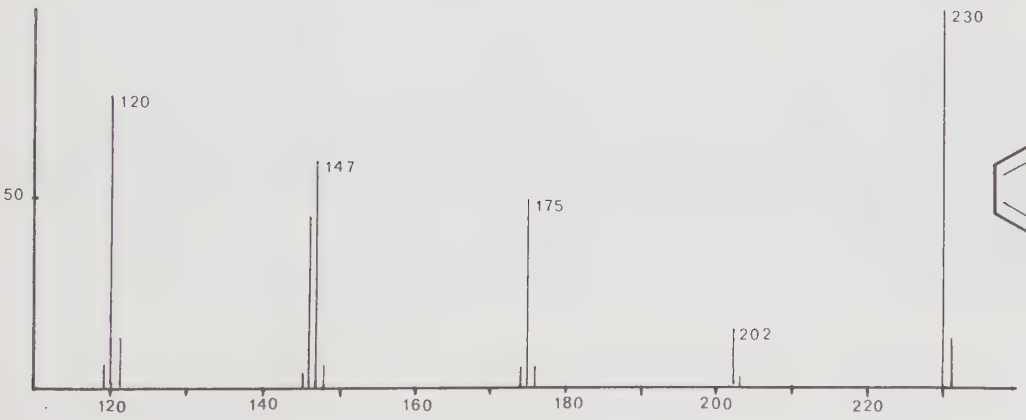


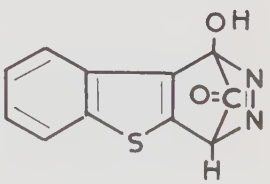
9





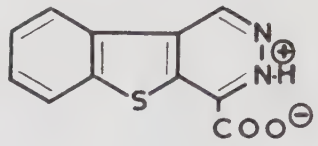
81





90

à $M-CO_2$ (on peut expliquer la perte de CO_2 au lieu de COOH par l'existence d'une forme bis ionique de cet acide) .



Dans ce composé le reste du spectre est exactement identique à celui de la benzothiénopyridazine.

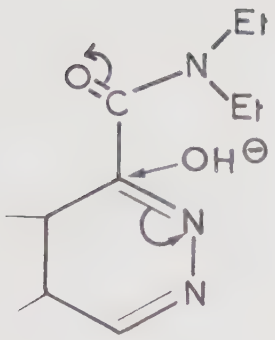
• Au contraire le spectre du dérivé **90** montre un ion moléculaire très abondant à m/e 230 . Nous voyons ensuite apparaître un pic de faible intensité à m/e 202 correspondant à M-CO puis un pic de forte intensité à m/e 175 qui représente la perte de CO + HCN ; nous remarquons enfin deux signaux à m/e 147 et m/e 146 correspondant à un benzothiophène portant un groupe méthène ou méthine.

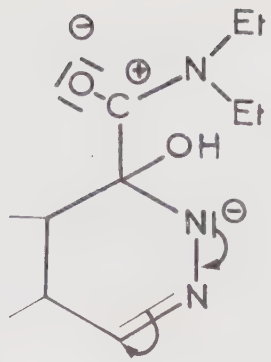
Nous voyons donc que les dégradations des deux dérivés **81** et **90** suivent des processus tout à fait différents. Ceci prouve que l'acide carboxylique en 4 présente une structure aromatique tricyclique qui après décarboxylation subit la même fragmentation que la benzothiénopyridazine.

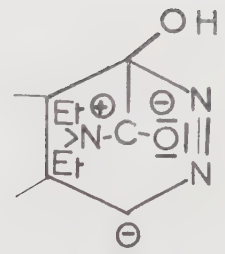
Dans le composé **90** la présence de fragments différents montre que l'on se trouve vraisemblablement en présence d'une substance où la pyridazine a perdu son caractère aromatique ; d'autre part, la présence du pic M-CO confirme l'hypothèse que nous avions émise et nous permet de choisir la structure proposée qui est celle d'une dihydro-1,4 carbonyl-1,4 hydroxy-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine

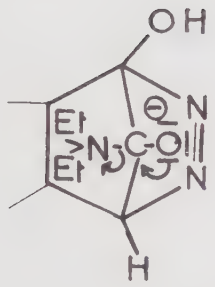
Cette structure nous permet d'envisager le mécanisme de formation suivant :

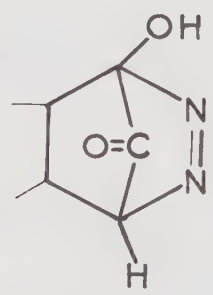
Il se produit dans un premier temps une attaque nucléophile du carbone 1 par l'ion OH^-, celle-ci est favorisée par les effets électroattracteurs conjugués de l'atome d'azote en 2 et du groupement carbonyle. Il y a ensuite apparition d'une charge négative sur le carbone-4 et attaque du carbanion formé par le carbocation issu de l'ionisation du carbonyle puis départ nucléofuge d'un ion amidure.











On peut se demander pourquoi cette réaction s'effectue sur la N,N-diéthyl carboxamido-1 benzo(b) thiéno [2,3-d] pyridazine et non sur son isomère en position -4 : ceci est dû sans doute à une différence de densité électronique entre les positions -1 et 4, le déficit électronique étant plus important en 1, l'attaque nucléophile initiale est favorisée à ce niveau. L'orientation de la réaction de REISSERT qui s'effectue aussi en position 1 confirme cette hypothèse.

D'une manière plus générale cette réaction peut conduire a reconsidérer la nature du cycle diazinique dans la benzothiénopyridazine :

Nous avons admis jusqu'à présent que le cycle était de nature aromatique. En examinant cette réaction on peut l'assimiler à une addition 1-4 sur un diène : ceci nous autorise à penser que le cycle diazinique bien qu'ayant un caractère aromatique présente aussi un certain caractère diénique. Nous nous proposons de continuer nos travaux dans ce sens dans le but de confirmer cette hypothèse.

Troisième Partie

ETUDE DES OXODIHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINES ET DE LA DIOXOTETRAHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINE

La benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine ne se prêtant pas à des réactions de substitution directe sur le cycle diazinique, nous avons préparé des oxodihydrobenzothiénopyridazines et la dioxotétrahydrobenzothiénopyridazine qui, transformées par l'oxychlorure de phosphore en chloro- ou dichlorobenzothiénopyridazines, permettent l'introduction de substituants au moyen d'attaques nucléophiles. Ces oxobenzothiénopyridazines ont été préparées par condensation bimoléculaire en opposant des dérivés dicarbonylés du benzothiophène à l'hydrazine.

I - PREPARATION DE LA DIOXOTETRAHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINE

Nous avons préparé la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **12** par chauffage à reflux dans l'hydrazine du dicarbométhoxy-2,3 benzo (b) thiophène **46**. Cette benzothiénopyridazine dione a déjà été préparée par Huntress et Hearon mais par une méthode moins pratique mettant en œuvre un chauffage à l'autoclave pendant un temps très long (22).

II - PREPARATION DES OXODIHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINES

Ces dérivés sont obtenus par une méthode analogue à la précédente : condensation des acides aldéhydes du benzothiophène avec l'hydrazine. On obtient ainsi l'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **93** à partir du formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène et l'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **94** à partir du carboxy-2 formyl-3 benzo (b) thiophène. Ces cyclisations s'effectuent par chauffage au reflux dans le propanol en présence d'hydrate d'hydrazine avec de très bons rendements,

A cette température, nous n'avons pu isoler de dérivé intermédiaire car la cyclisation s'effectue très rapidement. Il est vraisemblable que ces intermédiaires sont des hydrazones étant donné la plus grande réactivité des groupements aldéhydiques vis-à-vis de l'hydrazine et l'isolement des hydrazones intermédiaires lors de la condensation de ces acides aldéhydes avec des hydrazines à substituants aromatiques.

TABLEAU XX

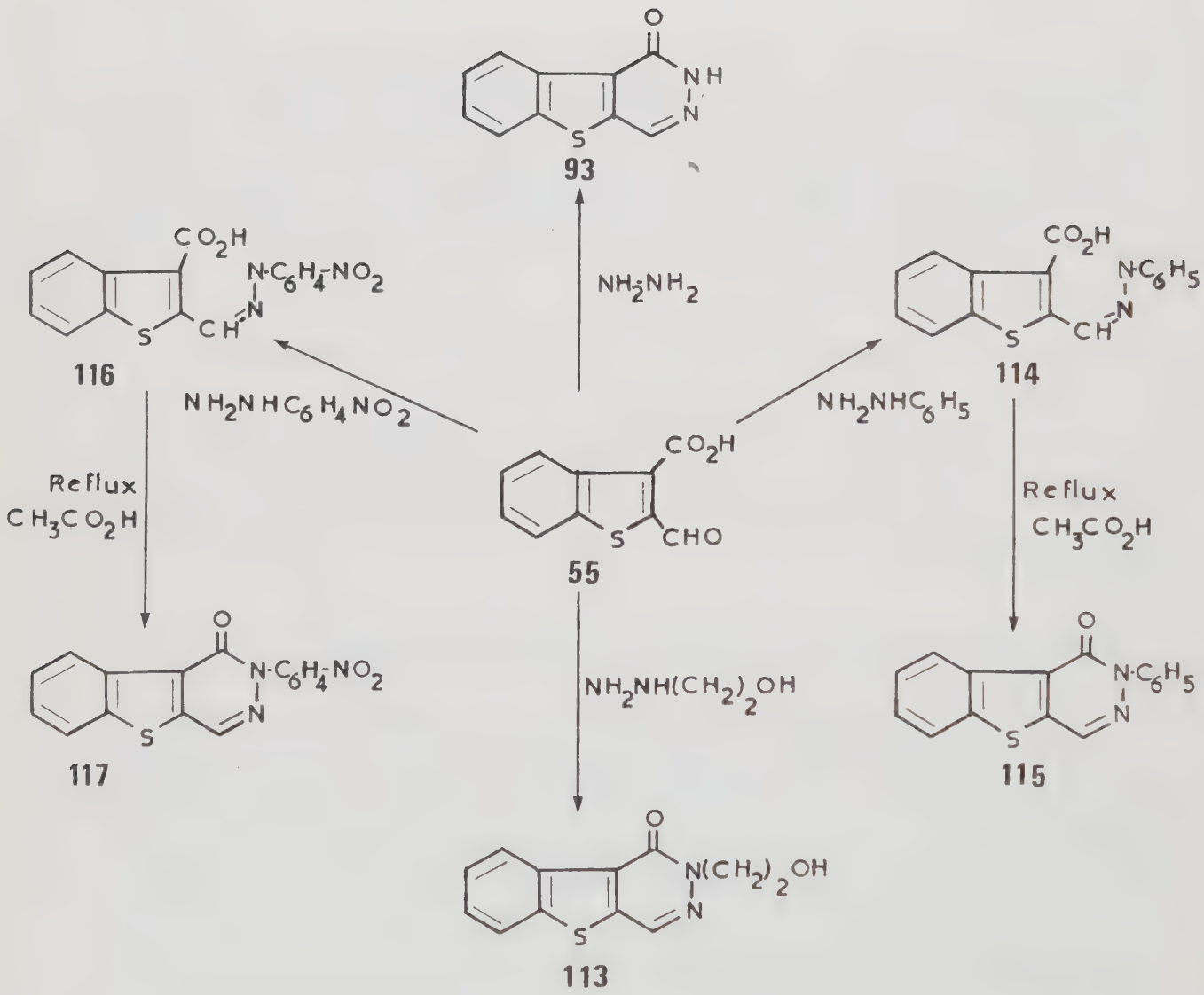
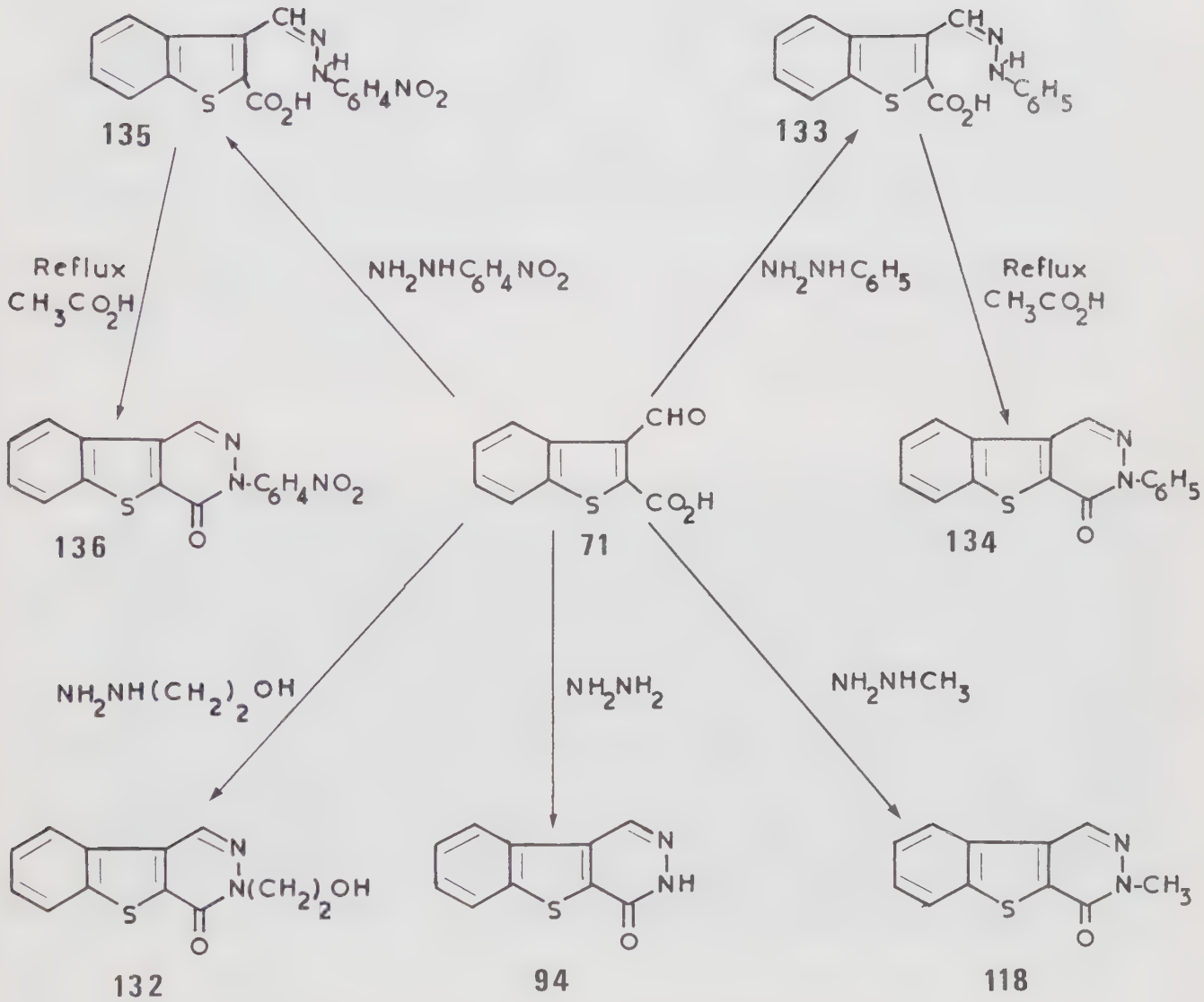

93
NH2NH2
116
NH2NHC6H4NO2
114
NH2NHC6H5
55
Reflux
CH3CO2H
Reflux
CH3CO2H
117
115
NH2NH(CH2)2OH
113

TABLEAU XXI

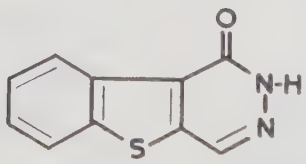

135
133
Reflux
CH3CO2H
NH2NHC6H4NO2
NH2NHC6H5
Reflux
CH3CO2H
136
71
134
NH2NH(CH2)2OH
NH2NH2
NH2NHCH3
132
94
118

Pour obtenir des benzothiénopyridazines N-substituées nous avons fait réagir les acides aldéhydes benzothiophéniques sur des hydrazines substituées. Ainsi à partir de la méthylhydrazine nous avons obtenu la méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 118 ; la β-hydroxyéthylhydrazine nous a permis d'obtenir la β-hydroxyéthyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 113 et la β-hydroxyéthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 132. Dans tous ces cas nous n'avons pas pu isoler les hydrazones intermédiaires.

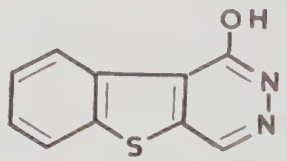
En opposant les acides aldéhydes 55 et 71 à la para nitrophénylhydrazine nous avons obtenu les hydrazones intermédiaires 116 et 135 que nous avons cyclisées en para nitrophényl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 117 et para nitrophényl-3 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 136 par chauffage au reflux dans l'acide acétique. Nous avons de même préparé les hydrazones intermédiaires 114 et 133 résultant de la condensation du carboxy-2 formyl-3 benzo (b) thiophène et du formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène avec la phénylhydrazine. Dans ce cas l'isolement des hydrazones intermédiaires est la preuve d'une plus grande difficulté de cyclisation. Cette différence de comportement peut être expliquée par une plus grande conjugaison des systèmes formés par les hydrazones à substituant aromatique, cette conjugaison étant beaucoup plus faible dans le cas d'hydrazones à substituants aliphatiques. Cette augmentation de conjugaison aboutit à une élévation du niveau d'énergie de cyclisation ce qui oblige à utiliser un solvant de réaction ayant un point d'ébullition plus élevé (3).

III - ETUDE PHYSIQUE DES OXOBENZOTHIENOPYRIDAZINES

Les oxodihydrobenzothiénopyridazines 93 et 94 présentent la tautomérie lactame-lactime et peuvent exister sous deux formes. C'est ainsi que l'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine peut exister sous la forme lactame 93 ou lactime 93 bis



93



93bis

Nous avons étudié cette tautomérie à l'aide des spectres infrarouge et de RMN

a) Etude des spectres infrarouge.

Les spectres IR des oxobenzothiénopyridazines faits à l'état solide dans le KBr ou le nujol présentent des bandes carbonyles très intenses vers 1660 - 1680 cm^{-1} et deux à trois bandes NH vers 3200 - 3275 cm^{-1} ; en outre il faut noter l'absence de bandes OH vers 3500 cm^{-1}. Ce spectre montre un nombre beaucoup plus grand de bandes (21) que celui de hétérocycle fondamental (12 bandes intenses).

Les spectres IR des oxobenzothiénopyridazines N-substituées présentent une bande carbonyle très intense vers 1660 - 1680 cm^{-1} alors qu'elle est absente dans les spectres des alcoxybenzothiénopyridazines (Figures 9 et 10).

Les points de fusion élevés et la faible solubilité des dérivés **93** et **94**, de même que la fréquence assez basse des vibrations NH laissent supposer l'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires.

Il semble donc d'après l'examen des spectres IR que la forme lactame stabilisée par liaison hydrogène des deux oxobenzothiénopyridazines **93** et **94** soit prépondérante par rapport à la forme lactime.

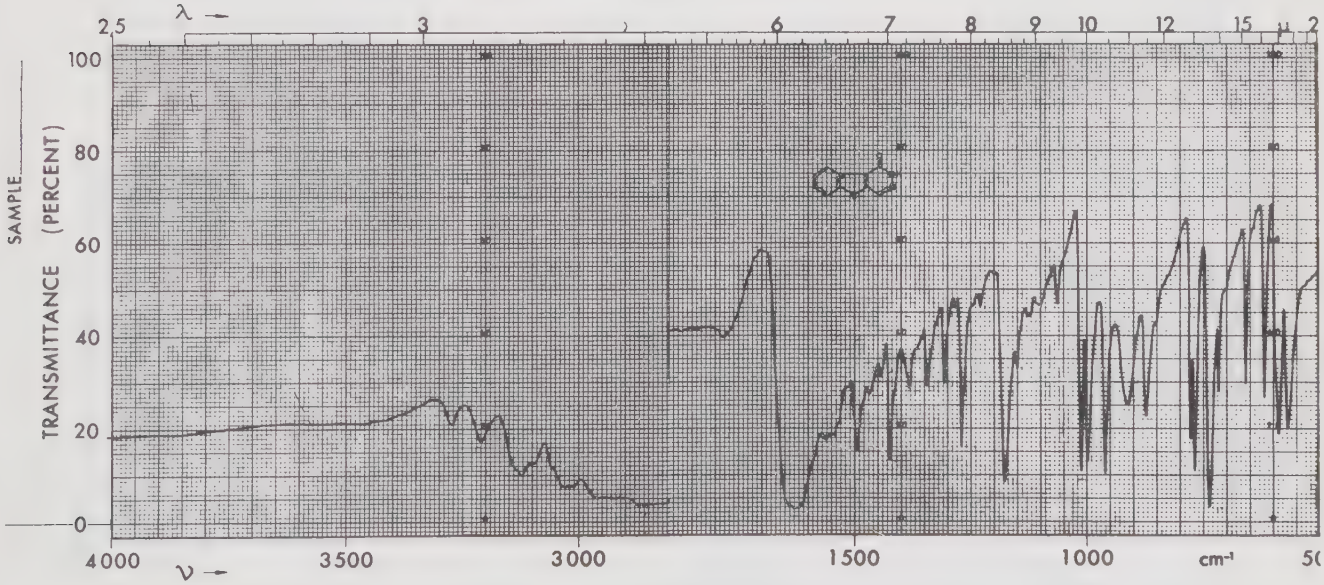


Figure 9

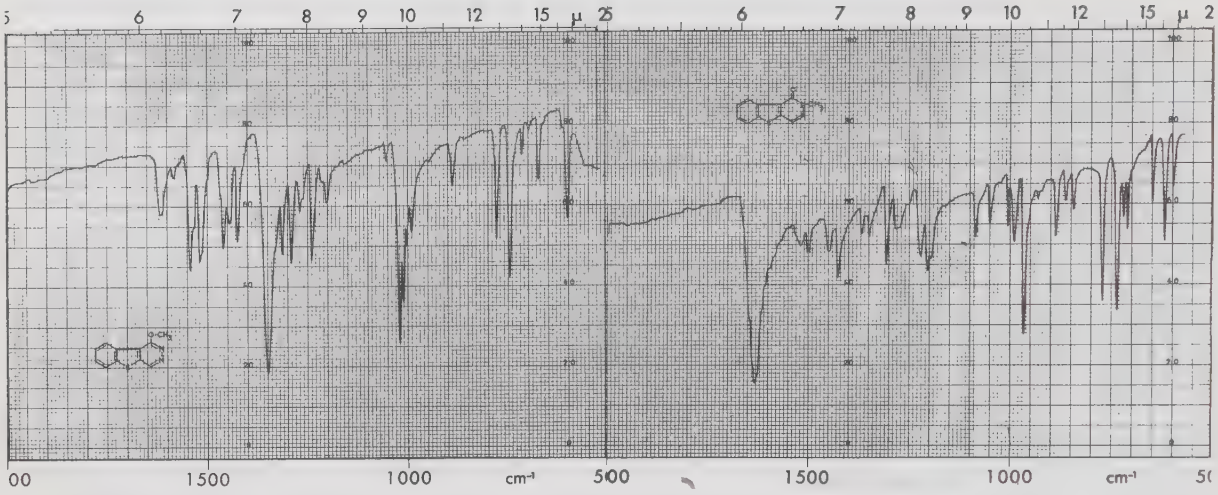


Figure 10

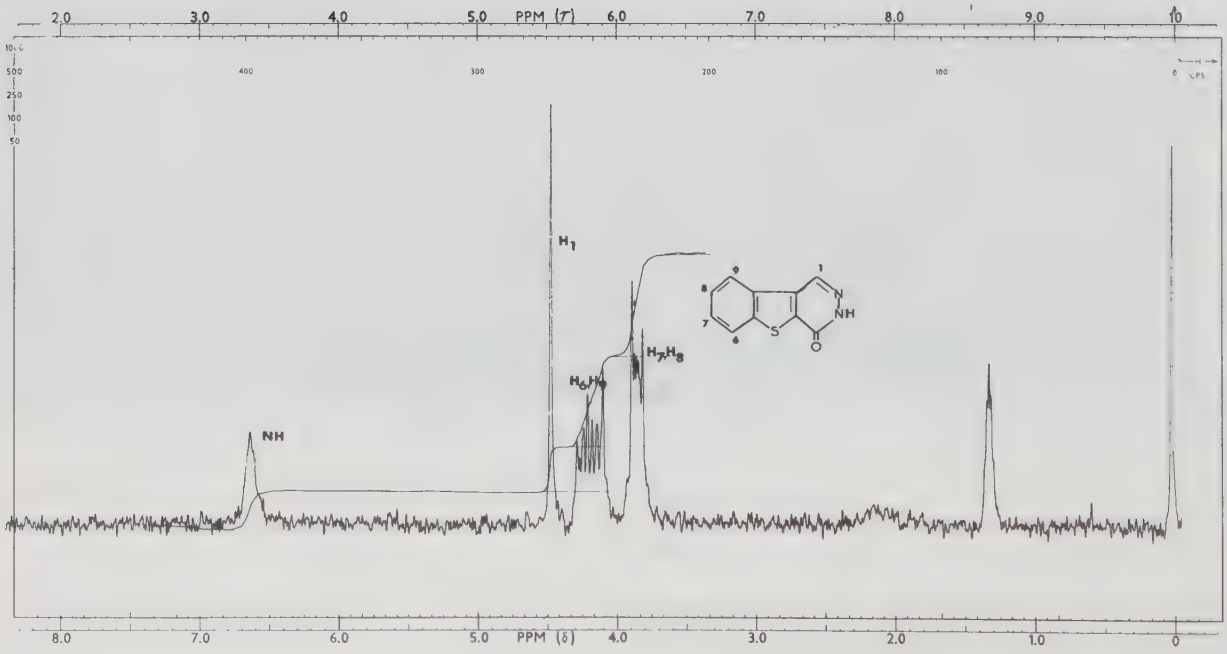


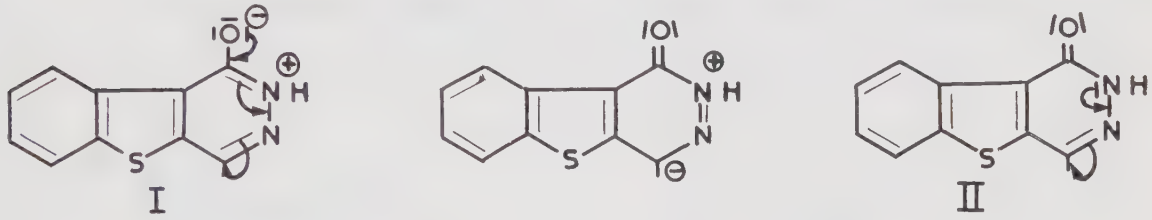
Figure 11

b) Etude des spectres de RMN

Pour compléter l'étude de la tautomérie lactame-lactime rencontrée dans les oxobenzothiénopyridazines nous avons étudié les spectres de RMN des composés 93 et 94 ainsi que ceux de leurs dérivés O-substitués et N-substitués.

Les spectres de RMN des oxobenzothiénopyridazines montrent une très importante variation vers les champs forts du déplacement chimique du proton diazinique sur le sommet resté libre. Cette variation (de l'ordre de 1,2 ppm) est également retrouvée dans les dérivés de structure lactamique. Une étude analogue à celle que Roques (4) a mené sur la thiénopyridazine nous a conduit aux deux conclusions suivantes :

1) le blindage du proton diazinique est sous la dépendance d'une augmentation de densité électronique au niveau du carbone portant ce proton. Cette augmentation peut être due, soit à l'effet donneur de l'atome d'oxygène dans la forme bis-ionique I, soit à l'effet +M de l'atome d'azote dans la forme amide cyclique II.



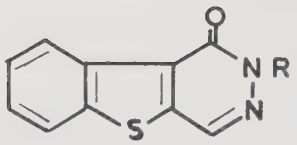
I II

Un argument supplémentaire venant confirmer cette hypothèse est fourni par l'effet des substituants introduits (tableau XXII).

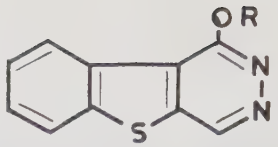
Un substituant N-méthylé grâce à son effet +I accentue le blindage du proton diazinique des benzothiénopyridazones ; à l'inverse, un substituant N-phényle réduit le blindage de ce même proton par suite de l'effet -I du groupe phényle. Par une simple étude des spectres de RMN il est possible de faire immédiatement la distinction entre les dérivés O- et N- substitués des benzothiénopyridazines. Les alcoxybenzothiénopyridazines présentent en effet également un blindage du proton diazinique mais d'une importance beaucoup moins grande (environ 0,4 à 0,6 ppm) et qui est dû à l'effet donneur du groupement éther-oxyde.

2) Il faut remarquer que le proton 9 des oxo-1 benzothiénopyridazines présente un déblindage par rapport au proton 9 des oxo-4 benzothiénopyridazines isomères. Cette variation du déplacement chimique du proton peut être expliquée par l'anisotropie du carbonyle des formes lactamiques, le proton 9 se trouvant vraisemblablement dans son cône de déblindage. (Tableaux XXIII et XXIV).

TABLEAU XXII

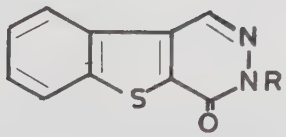


I

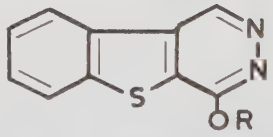


II

N°	R	Structure	δH_6	δ & H_7 H_8	δH_9	δH_4	δ Autres Protons	Solvant
93	H	I	8,43	7,89	8,95	8,94	NH 13,52	DMSO
99	CH_3	I	8,41	7,87	8,88	8,89	CH_3 3,92	DMSO
115	C_6H_5	I	8,54	7,96	9,00	9,16	C_6H_5 7,81	DMSO
158	C_6H_5	II	8,33	7,77	8,67	9,76		DMSO



I



II

N°	R	Structure	δH_6	δ & H_7 H_8	δH_9	δH_1	δ Autres Protons	Solvant
94	H	I	8,33	7,68	8,33	8,90	NH 13,25	DMSO
118	CH_3	I	8,26	7,56	8,26	8,81	CH_3 3,91	DMSO
134	C_6H_5	I	8,35	7,58	8,35	9,08	C_6H_5 7,58	DMSO
175	CH_3	II	8,12	7,62	8,12	9,48		DMSO
179	C_6H_5	II	8,24	7,72	8,59	9,84		DMSO

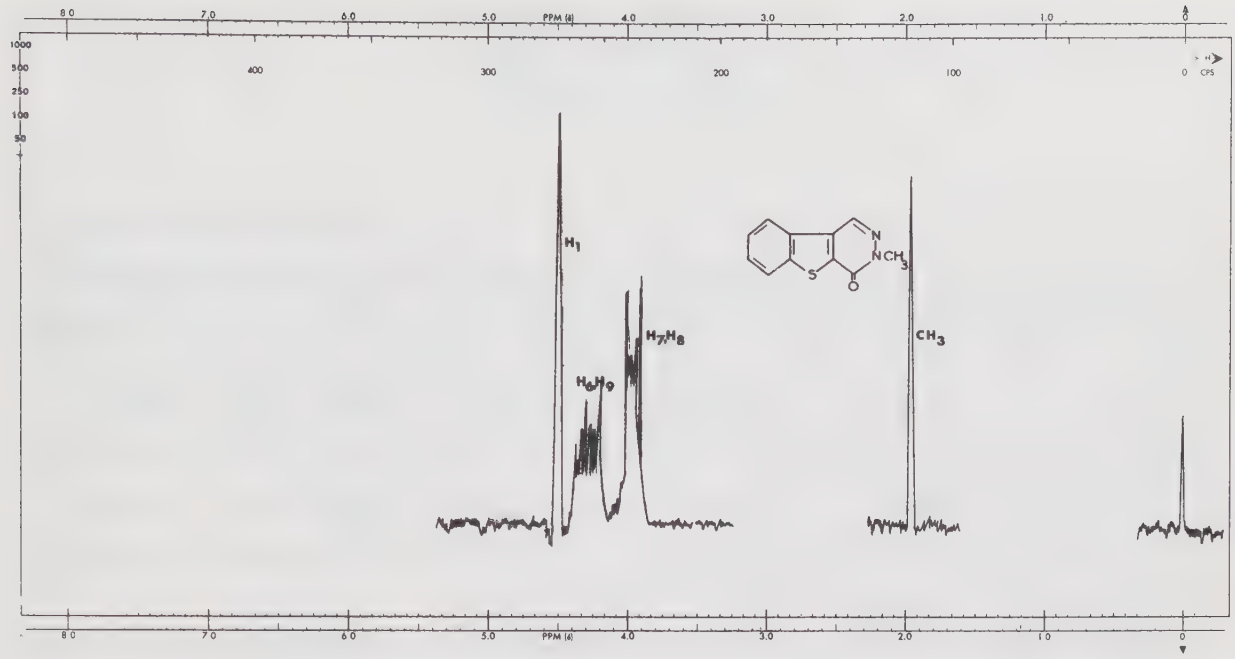


Figure 12

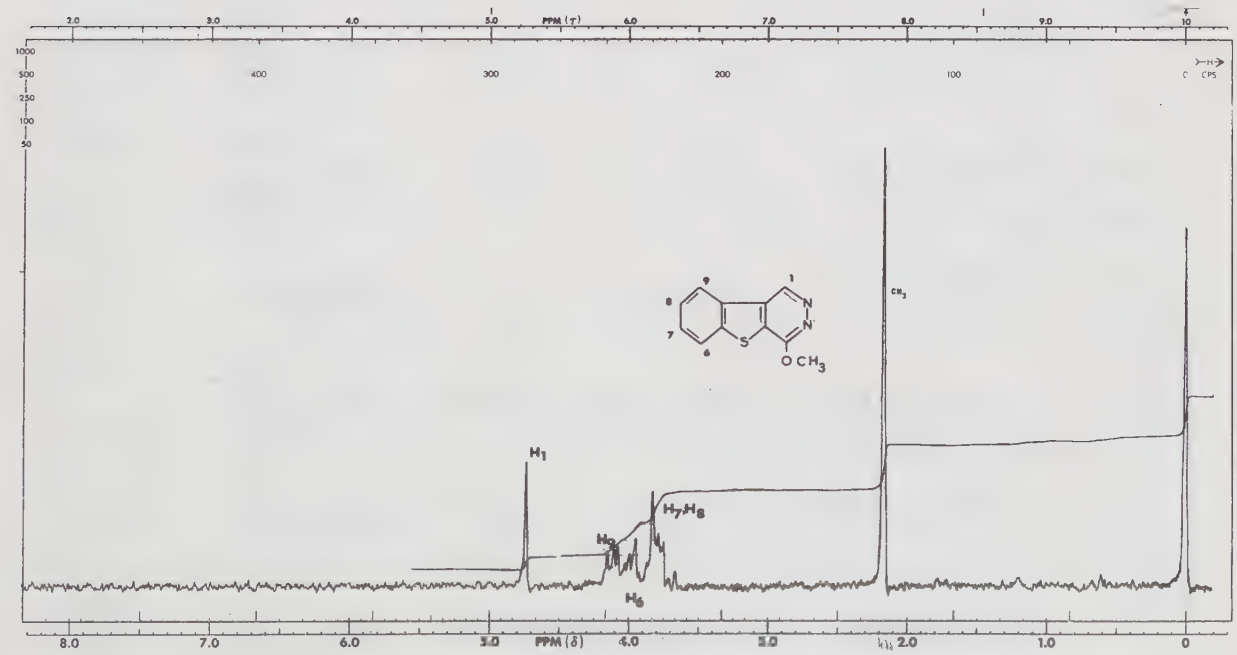
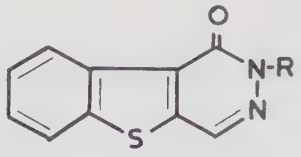


Figure 13

TABLEAU XXIII

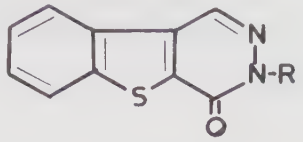
Déplacements chimiques des protons des oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines N_2 substituées



N°	R	δH_6	$\delta \begin{matrix} H_7 \\ H_8 \end{matrix}$	δH_9	δH_4	δ Autres Protons	
93	H	8,43	7,89	8,95	8,94	NH	13,52
99	CH_3	8,41	7,87	8,88	8,89	CH_3	3,92
100	CH_2OH	8,11	7,62	8,84	8,62	CH_2	5,92
105	$CH_2C{\equiv}N$	8,19	7,55	8,55	8,76	CH_2	5,36
103	CH_2CO_2H	8,34	7,67	8,73	8,77	CH_2	5,00
113	$(CH_2)_2OH$	8,16	7,63	8,65	8,65	$CH_{2\alpha}$ $CH_{2\beta}$ OH	4,39 3,94 4,87
107	$(CH_2)_2C{\equiv}N$	8,15	7,64	8,71	8,74	$CH_{2\alpha}$ $CH_{2\beta}$	4,55 3,18
106	$(CH_2)C{\equiv}CH$	8,21	7,66	8,73	8,76	CH_2 CH	5,08 3,33
104	CH_2CONH_2	8,20	7,58	8,66	8,67	CH_2 NH	4,80 7,58
108	CH_2COCH_3	8,12	7,59	8,68	8,70	CH_2 CH_3	5,19 2,18
111	$CH_2C_6H_5$	8,21	7,43	8,78	8,78	CH_2 C_6H_5	5,83 7,43
115	C_6H_5	8,54	7,96	9,00	9,16	C_6H_5	7,81

TABLEAU XXIV

Déplacements chimiques des protons des oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines N_3 substituées



N°	R	δH_6	δ H_7 H_8	δH_9	δH_1	δ Autres Protons	
94	H	8,33	7,68	8,33	8,90	NH	13,25
118	CH_3	8,26	7,56	8,26	8,81	CH_3	3,91
119	CH_2OH	8,32	7,70	8,32	8,82	CH_2	5,63
125	$CH_2C{\equiv}N$	8,42	7,76	8,42	8,94	CH_2	5,44
123	CH_2CO_2H	8,29	7,66	8,29	8,89	CH_2	5,03
132	$(CH_2)_2OH$	8,20	7,62	8,20	8,74	$CH_2\alpha$ $CH_2\beta$	4,01 4,40
127	$(CH_2)_2C{\equiv}N$	8,25	7,63	8,25	8,94	$CH_2\alpha$ $CH_2\beta$	4,45 3,11
126	$CH_2C{\equiv}CH$	8,26	7,66	8,26	8,77	CH_2 CH	5,06 3,28
124	CH_2CONH_2	8,18	7,77	8,18	8,93	CH_2	5,46
128	CH_2COCH_3	8,31	7,61	8,31	8,90	CH_2 CH_3	5,13 2,22
129	$CH_2C_6H_5$	8,25	7,39	8,25	8,88	C_6H_5 CH_2	7,39 5,45
134	C_6H_5	8,35	7,58	8,35	9,08	C_6H_5	7,58

Cette étude nous permet donc de conclure que dans les oxobenzothiénopyridazines ainsi que dans leurs dérivés de substitution obtenus par attaque électrophile, les formes lactamiques se trouvent à l'état pur

IV - PROPRIETES CHIMIQUES DES OXODIHYDROBENZOTHIENOPYRIDAZINES

a) Réactions de substitution sur l'azote lactamique.

Les études réalisées sur les phtalazones, les thiénopyridazones et les furopyridazones ont permis d'établir que ces composés étaient susceptibles de donner des dérivés O- ou N- substitués, ces derniers étant obtenus le plus fréquemment. En outre, il a été prouvé dans le cas ou des mélanges apparaissaient que la proportion de dérivé N-substitué était en fonction inverse de l'aromaticité du système et que la stabilité du dérivé O substitué décroissait avec l'aromaticité du système

Dans le cas des benzothiénopyridazines toutes les réactions effectuées ne nous ont permis d'isoler que des dérivés N-substitués.

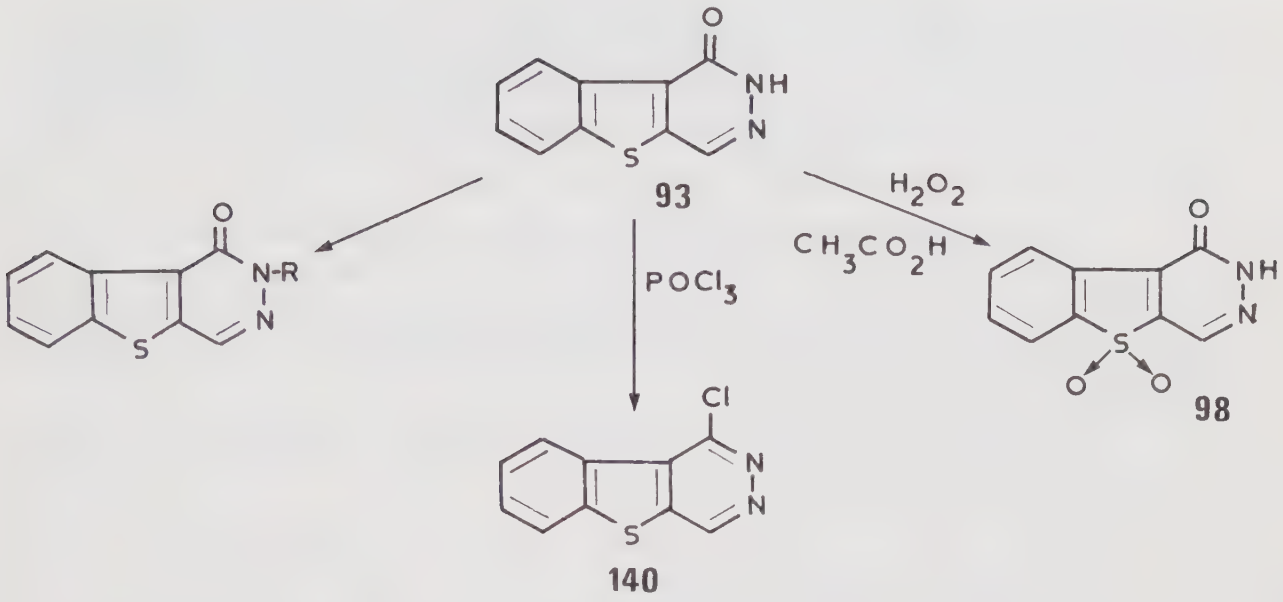
Nous avons utilisé l'hexaméthylphosphotriamide comme solvant : en effet celui-ci qui dissout facilement le sodium a l'avantage d'être un bon solvant des benzothiénopyridazones et permet de préparer après chauffage leurs dérivés sodés. L'addition du réactif électrophile est effectuée après la formation de ces dérivés sodés. Par action du sulfate diméthylique, de l'acide monochloracétique, de la monochloracétamide, du monochloracétonitrile, du bromure de propargyle, de la monochloracétone, du chlorure de β-N,N-diméthylaminoéthyle, du chlorure de benzyle, du chlorure de paratoluène sulfonyle, du chlorure de β-N-hexaméthylène iminoéthyle et du chlorure de β-N-morpholino éthyle, sur les deux benzothiénopyridazones nous avons préparé les dérivés 99, 103 à 106, 108, 109, 111, 112, 118, 123 à 126 et 128 à 131. (Tableaux XLVI et XLVII).

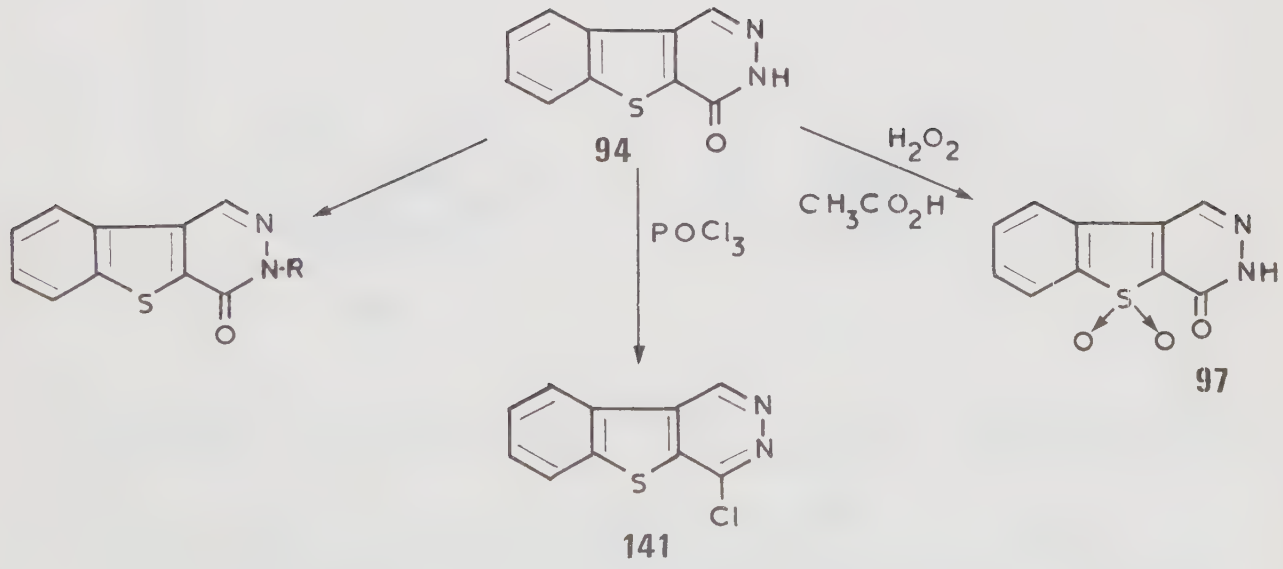
Nous avons également effectué des réactions d'addition sur l'azote lactamique avec certains réactifs tels que l'acrylonitrile ou le formaldéhyde ; nous avons ainsi obtenu les dérivés 107, 127, 100 et 119 substitués par les groupements β-cyano éthyle ou hydroxyméthyle. (Tableaux XLVI et XLVII).

Au cours de toutes ces réactions nous avons noté un comportement presque identique de l'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de l'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine avec toutefois une plus grande réactivité de l'oxo-4 benzothiénopyridazine vis à vis des réactifs nucléophiles faibles.

L'examen des spectres IR et de RMN de tous les dérivés, nous permet de conclure en faveur de structures lactamiques. En effet, les spectres IR présentent tous une bande carbonyle intense vers 1660 - 1680 cm^{-1} et les spectres de RMN font apparaître un blindage du proton diazinique de l'ordre de 1 ppm par rapport à l'hétérocycle fondamental.

TABLEAU XXV


O
NH
N
S
93
N-R
N
S
POCl3
Cl
N
N
S
140
H2O2
CH3CO2H
O
NH
N
S
O
O
98


N
NH
S
O
94
N
N-R
S
O
POCl3
N
N
S
Cl
141
H2O2
CH3CO2H
N
NH
S
O
O
O
97

b) Réactions de substitution sur l'homocycle

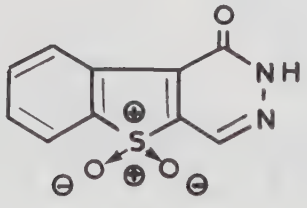
Comme dans le cas de la benzothiénopyridazine, il est possible d'effectuer des substitutions électrophiles sur les oxodihydrobenzothiénopyridazines 93 et 94 au niveau du cycle benzénique. Ainsi par action du brome, de la chlorhydrine sulfurique ou de l'acide nitrique fumant nous avons pu préparer respectivement les dérivés bromés 244 et 255, chlorosulfonés 246 et 254, mononitrés 240 et 249 et dinitrés 241 et 250.

Il faut remarquer que la bromation des oxobenzothiénopyridazines nécessite des conditions de réaction moins énergiques que la bromation de la benzothiénopyridazine (12 h à température ambiante au lieu de 2 h à 70°). Nous n'avons pas essayé d'effectuer les autres substitutions électrophiles dans des conditions plus douces, aussi il nous semble difficile de généraliser sur un seul exemple.

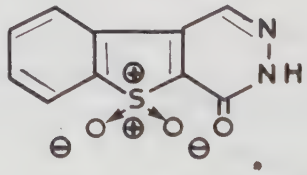
La structure de ces dérivés a été établie au moyen des spectres de RMN et par voie chimique comme nous le verrons au chapitre VI.

c) Réactions de substitution sur le soufre.

Par action du peroxyde d'hydrogène à 30 % en solution dans l'acide acétique, les benzothiénopyridazones 93 et 94 conduisent aux dioxydes 5,5 correspondants 98 et 97. Nous avons préparé ces dérivés dans le but d'effectuer plus facilement des réactions de substitution électrophiles sur le cycle benzénique. En effet, théoriquement la formation d'un S-dioxyde sur les benzothiénopyridazones détruit l'aromaticité du cycle thiophénique par l'apparition de formes ioniques telles que 97 bis et 98 bis.



97 bis



98 bis

Dans ces structures "l'isolement" du cycle benzénique devrait favoriser l'introduction de substituants sur le cycle benzénique.

Les spectres de RMN de ces composés effectués dans l'acide trifluoroacétique montrent en effet un massif constitué par les quatre protons benzéniques vers 7,95 ppm (tableau XXVI). On peut interpréter le déplacement vers les champs forts des protons H_6 et H_9 par une augmentation de densité électronique au niveau du cycle benzénique ce qui

semble prouver que l'effet recherché est atteint.

Les essais de substitution électrophile effectués sur les dioxydes n'ont pas abouti au résultat souhaité mais il faut souligner que leur nombre est insuffisant pour conclure que ces substitutions sont irréalisables.

TABLEAU XXVI

Déplacements chimiques des protons des oxo-1 et -4 benzo thiénopyridazines et de leurs-S dioxydes

N°	δH_6	$\delta H_7 H_8$	δH_9	δH_1	δH_4
93	7,76	7,76	8,61		8,91
94	8,07	7,71	8,07	8,83	
98	7,93	7,93	7,93		8,62
97	7,99	7,99	7,99	8,84	

Quatrième Partie

SYNTHESE ET ETUDE DES HALOGENOBENZOTHIENOPYRIDAZINES

Les benzothiénopyridazines halogénées en 1 ou 4 jouent un rôle fondamental dans la synthèse de dérivés substitués sur le cycle pyridazinique étant donné que les réactions de substitution directe de ce cycle au moyen d'attaques électrophiles ont échoué, comme nous l'avons vu dans le chapitre II. Les monochlorobenzothiénopyridazines et la dichlorobenzothiénopyridazine permettent ainsi de préparer des composés très variés.

I - PREPARATION DES HALOGENOBENZOTHIENOPYRIDAZINES

Nous avons préparé les chlorobenzothiénopyridazines par chlorodéshydroxylation en mettant en œuvre les oxobenzothiénopyridazines et un excès d'oxychlorure de phosphore. Ces réactions se font au reflux du réactif en présence de pyridine qui joue le rôle d'un accélérateur par formation d'un ion pyridinium. Les temps de réaction varient en fonction de la solubilité des benzothiénopyridazones dans l oxychlorure de phosphore.

Le mécanisme de cette réaction développé par Gerrard (61) fait intervenir un intermédiaire qui est un ester dichlorophoshonique avec libération d'acide chlorhydrique puis une attaque nucléophile du carbone portant la fonction ester par l'ion chlorure.

a) Dérivés monohalogénés des benzothiénopyridazines

Les chloro-1 ou -4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines **140** et **141** sont obtenues par chauffage pendant 15 mn à 110° de l'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine ou de l'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans un excès d oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. La préparation de l'iodo-4 benzothiénopyridazine par action de l'acide iodhydrique dans l'acétone aqueuse sur le dérivé chloré correspondant n'a pas pu être effectuée : en effet le dérivé iodé très instable se décompose dès la sortie de la réaction et perd de l'iode au cours des recristallisations.

b) Dérivés dihalogénés des benzothiénopyridazines

L'action de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine sur la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine conduit à la dichloro-1,4 ben-

TABLEAU XXVII

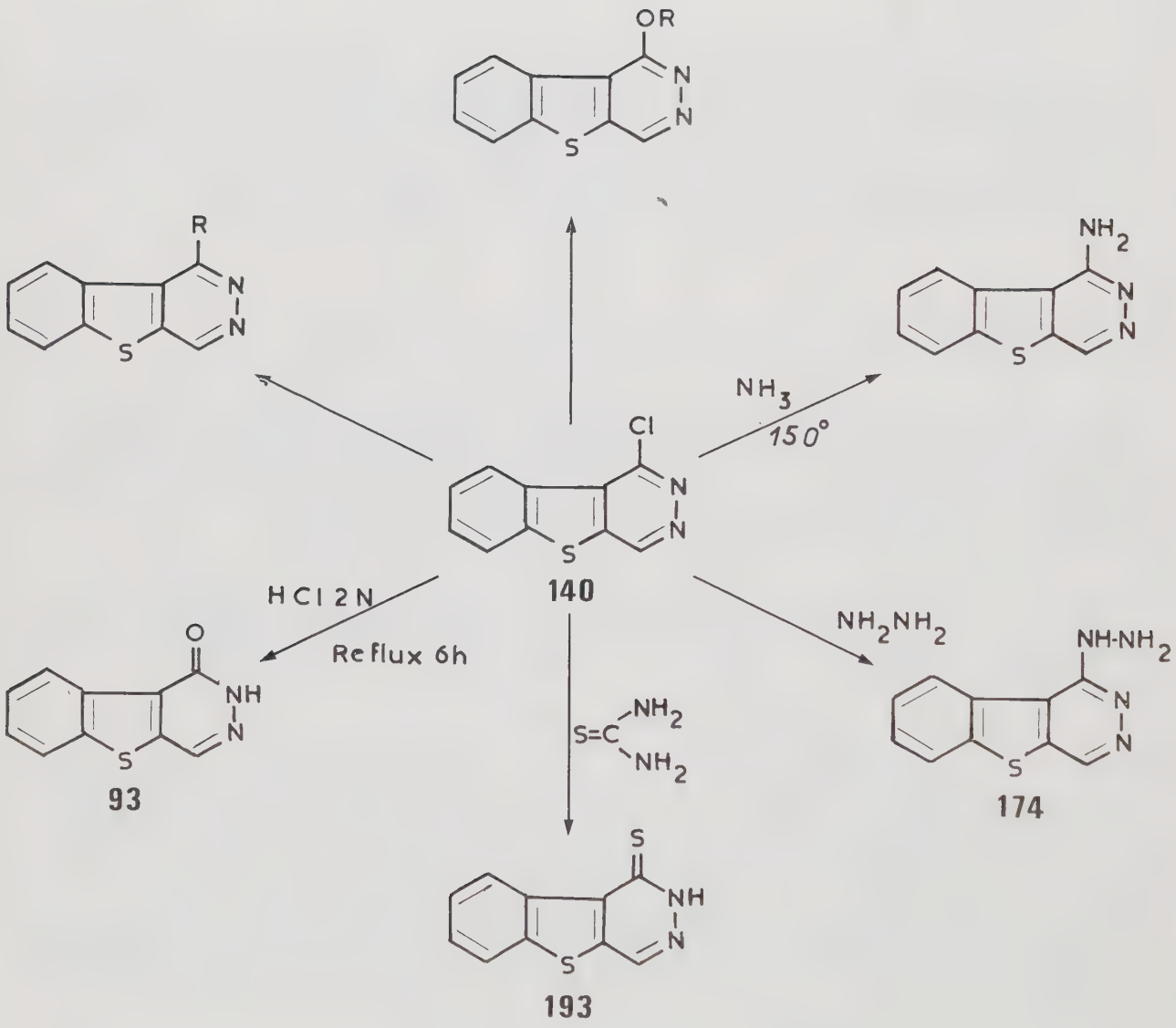
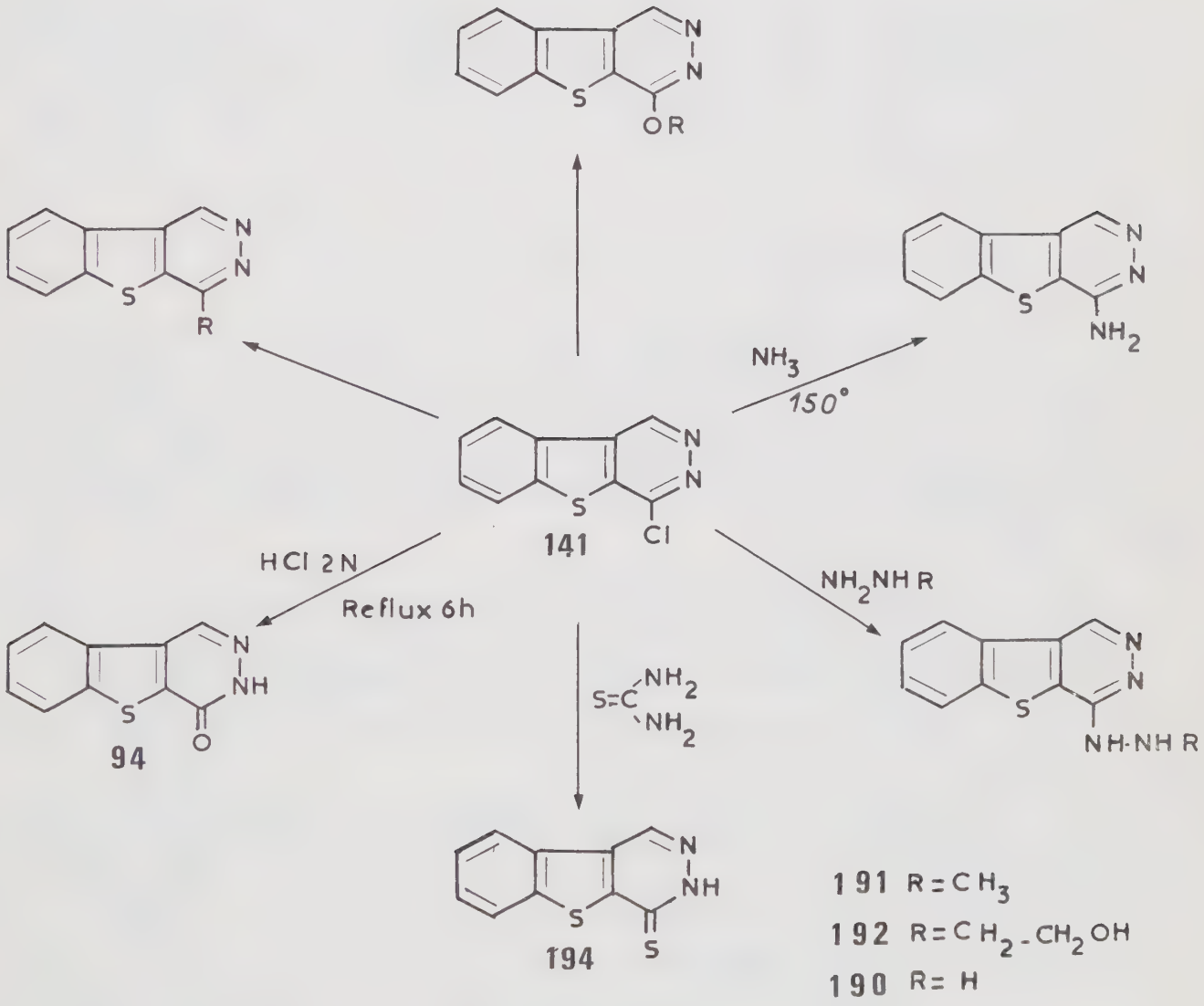


TABLEAU XXVIII



zothiénopyridazine 142 ; de même l oxybromure de phosphore permet de préparer la dibromo-1,4 benzothiénopyridazine 143 . Ce dérivé est instable et se décompose très rapidement à la lumière pour donner une bromooxobenzothiénopyridazine.

Dans toutes les réactions de chlorodéshydroxylation les dérivés halogénés sont obtenus avec des rendements excellents qui sont de l'ordre de 80 % .

Les chlorobenzothiénopyridazines sont des solides blancs peu solubles dans les solvants organiques usuels et sublimables sous pression réduite. Ce sont des composés stables contrairement à la dibromo-1,4 benzothiénopyridazine qui se décompose rapidement.

Les dérivés monochlorés peuvent, par chauffage à reflux dans une solution diluée d'acide chlorhydrique, être hydrolysés en oxobenzothiénopyridazines correspondantes 93 et 94 . La dichlororo-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine par chauffage à reflux en milieu alcalin conduit à l'oxo-1 dihydro-1,2 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine. La structure de ce dérivé a été établie par analogie avec l'hydrazino-1 chloro-4 benzothiénopyridazine.

II - REACTION DES HALOGENO BENZOTHIENOPYRIDAZINES

Les chlorobenzothiénopyridazines présentent la même réactivité que les dérivés chlorés des hétérocycles azotés tels que la pyridazine ou ses homologues bicycliques. Elles permettent de ce fait l'introduction de nombreux substituants sur le cycle pyridazinique.

Les réactions mises en œuvre dans ces substitutions sont considérées comme des réactions de substitution nucléophile de type SN_2 dans lesquelles il se forme un intermédiaire ionique.

L'étude de la réactivité de l'halogène fixé sur un hétérocycle azoté a fait l'objet de nombreuses études d'où il ressort que les facteurs influençant cette réactivité sont très variés : nature et position de l'halogène, nature de l'agent nucléophile, nature des autres groupements présents. Dans les chlorobenzothiénopyridazines, deux facteurs ont un rôle prépondérant :

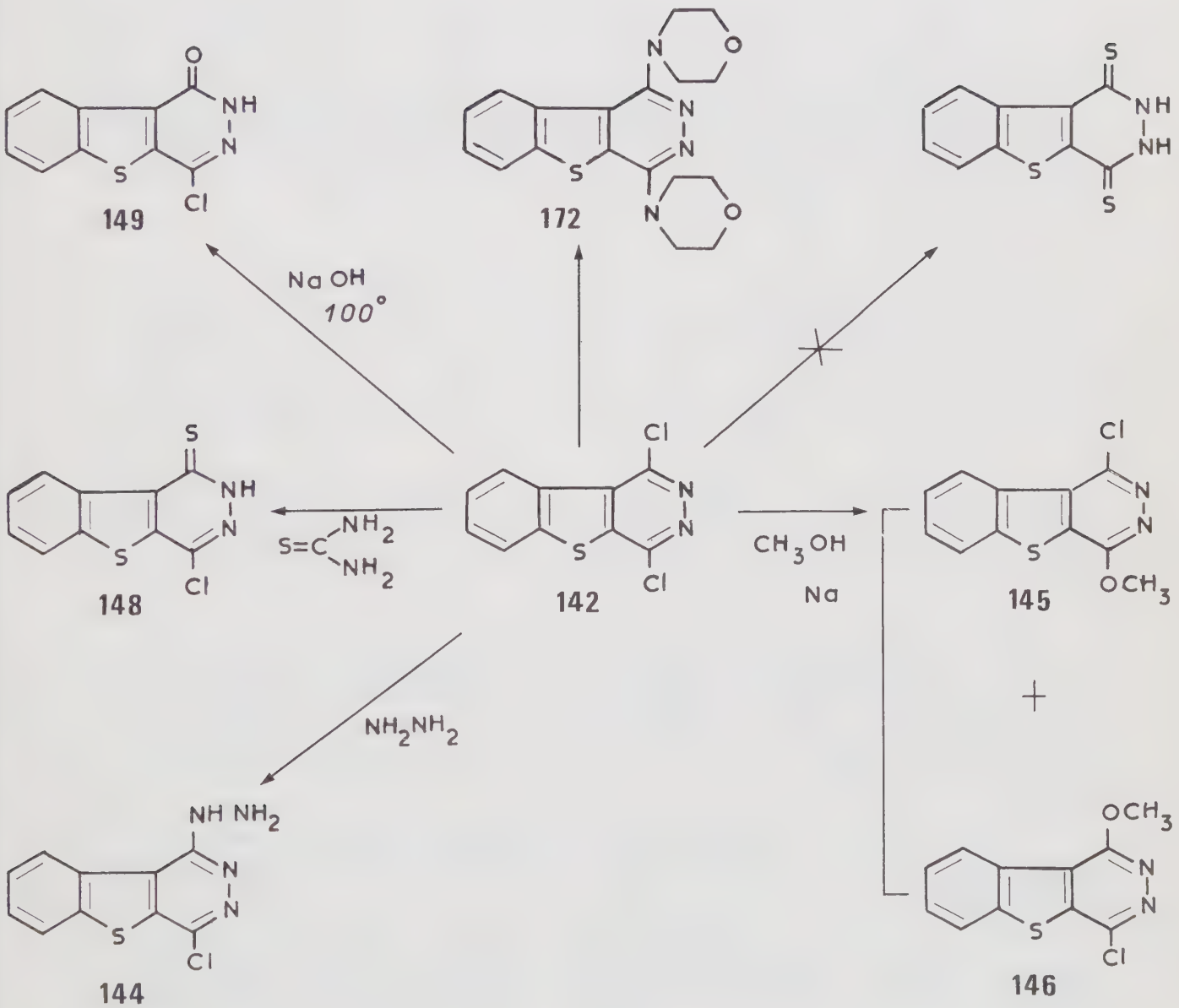
- les effets électroattracteurs du chlore et de l'azote adjacent au carbone porteur qui se conjuguent pour favoriser la substitution.
- La présence en para de l'atome d'halogène d'un substituant électroattracteur qui favorise l'attaque nucléophile alors que celle d'un substituant électrodonneur l'inhibe.

a) Réactions des monochlorobenzothiénopyridazines

1) synthèse d'éther oxydes

Les chloro-1 et 4 benzothiénopyridazines 140 et 141 chauffées dans les alcools correspondants en présence d alcoolates ou d'amino alcoolates de sodium conduisent facilement aux éthers oxydes (tableaux XLVI et XLVIII). Il est à remarquer que les rendements des

TABLEAU XXIX



réactions effectuées avec la chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine sont inférieurs à ceux des réactions où la chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] est mise en œuvre.

2) synthèse d amines

L'attaque nucléophile des chloro-1 et chloro-4 benzothiénopyridazines par des amines permet la synthèse d'aminobenzothiénopyridazines (Tableaux XLIX et LI). Celles-ci ont été préparées dans la plupart des cas par chauffage à reflux dans l'éthanol.

Nous avons rencontré de plus grandes difficultés lors de la préparation de l'amino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de l'amino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine qui n'ont pas été isolées à l état libre. Ces deux amines s'hydrolysent très rapidement en oxobenzothiénopyridazines. Nous les avons préparées par chauffage des chlorobenzothiénopyridazines correspondantes dans une solution méthanolique d'ammoniac à 1 autoclave à 150° pendant 15 h , et nous les avons immédiatement transformées en dérivés monoacétylés **173** et **189** qui ont pu être analysés.

3) synthèse d'hydrazino- et de mercapto-benzothiénopyridazines

L'hydrazine réagit sur la chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **140** ou sur la chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **141** pour donner l'hydrazino-1 ou l hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **174** et **190** . Cette réaction s'effectue très facilement par chauffage au reflux dans l'éthanol avec un excès d hydrazine.

La réaction de Polonowski et Schmitt (62) à l'aide de la thiourée conduit à la thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **193** et à la thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **194** avec d'excellents rendements.

b) Réactions de la dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine

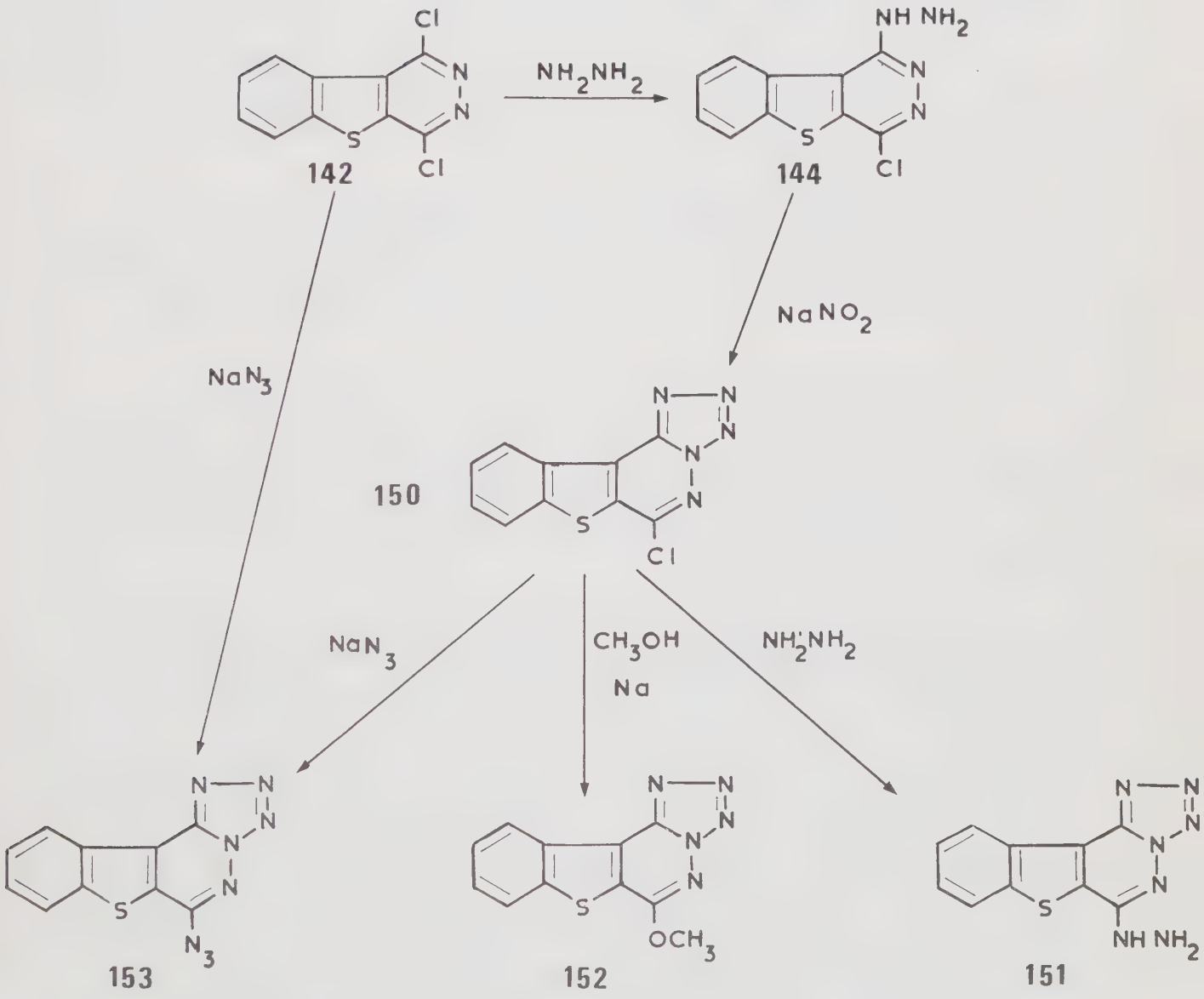
La dichloro-1,4 benzothiénopyridazine se prête également à des réactions de substitution nucléophile et avec ce composé nous avons noté une différence très nette de réactivité entre les deux atomes d halogène. Selon les cas, on réalise une disubstitution, une monosubstitution sur la position 1 ou encore une monosubstitution simultanée sur les positions 1 et 4 (tableau XXIX)

- le méthylate de sodium conduit à un mélange de méthoxy-1 chloro-4 benzothiénopyridazine **146** et de chloro-1 méthoxy-4 benzothiénopyridazine **145** dont la séparation n'a pas été tentée ;

- l'hydrazine, la méthylhydrazine et la thiourée conduisent respectivement à l'hydrazino-1 chloro-4 benzothiénopyridazine **144** à la méthylhydrazino-1 chloro-4 benzothiénopyridazine **147** et à la thioxo-1 dihydro-1,2 chloro-4 benzothiénopyridazine **148** ;

- la morpholine nous a permis de préparer la dimorpholino-1,4 benzothiénopyridazine **172**.

TABLEAU XXX


Cl
N
N
S
Cl
142
NH_2NH_2
NH NH_2
N
N
S
Cl
144
$NaNO_2$
NaN_3
150
N
N
N
N
N
S
Cl
NaN_3
CH_3OH
Na
NH_2NH_2
N
N
N
N
N
S
N_3
153
N
N
N
N
N
S
OCH_3
152
N
N
N
N
N
S
NH NH_2
151

Nous avons établi la structure de ces composés en étudiant celle du dérivé hydrazino pris pour modèle :

Par déshydrazination au moyen de l'oxygène en milieu alcalin, nous avons obtenu la chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine.

Ces différents résultats nous amènent aux conclusions suivantes :

- la position 1 est plus réactive que la position 4, probablement à cause de l'effet électroattracteur plus important de l'atome d'azote en 2 que celui de l'azote en 3. Ce qui confirme les conclusions tirées de l'étude en RMN de la benzothiénopyridazine.

- L'introduction d'un premier groupement fortement électrodonneur tel que le groupement hydrazino interdit toute substitution ultérieure ; la préparation du dérivé disubstitué obtenu avec la morpholine peut être expliquée par le faible effet électrodonneur du premier groupement aminé introduit.

L'effet donneur du groupement hydrazino introduit se transmet à l'ensemble de l'hétérocycle : en effet la comparaison des spectres de RMN de la dichloro-1,4 benzothiénopyridazine et de l'hydrazino-1 chloro-4 benzothiénopyridazine fait apparaître un blindage sensible de l'ensemble des protons benzéniques dans le cas du dérivé hydrazino.

c) Réactions particulières à l'hydrazino-1 chloro-4 benzothiénopyridazine

Cette hydrazine réagit à température ambiante avec le nitrite de sodium et l'acide acétique pour donner un corps pouvant avoir soit une structure azide soit une structure tétrazolique. A l'état solide, l'étude du spectre IR permet de conclure facilement en faveur d'une structure tétrazolique : effectué dans KBr il ne présente pas de bande caractéristique du groupement azide vers 2200 cm^{-1}.

En solution, l'étude par RMN n'a pas été possible du fait de la très faible solubilité de ce composé dans le DMSO deutérié et du fait du blocage de la position 6. Nous avons utilisé des arguments chimiques pour prouver la structure tétrazolique de ce dérivé. En effet le groupement azide qui comme le groupement hydrazino à un caractère électrodonneur (-77) inhiberait les substitutions nucléophiles en position -4. Or, nous avons effectué facilement ce type de réaction sur la position 4 occupée par un atome de chlore. La tétrazolo chloro-6 benzothiénopyridazine 150 est susceptible de réagir avec le méthylate de sodium pour donner la méthoxy-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 152 ; de même l'azoture de sodium ou l'hydrazine conduisent respectivement à l'azido-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 153 ou à l'hydrazino-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 151. L'azide 153 a également été préparé par synthèse directe au moyen de l'azoture de sodium et de la dichloro-1,4 benzothiénopyridazine, sa structure est établie de façon univoque par la réaction précédente.

Le succès de ces substitutions nous fait donc pencher en faveur de la structure tétrazolique. En effet, la cyclisation de l'hydrazino-1 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine en tétrazole entraine la participation du doublet de l'azote diazinique à la conjugaison des électrons du système tétracyclique formé et assure aussi l'aromaticité de l'ensemble. Cette délocalisation entraine une diminution de la densité électronique au niveau du sommet portant l'atome d'halogène ce qui favorise les attaques nucléophiles.

Cinquième Partie

HYDRAZINO ET THIOXOBENZOTHIENOPYRIDAZINES

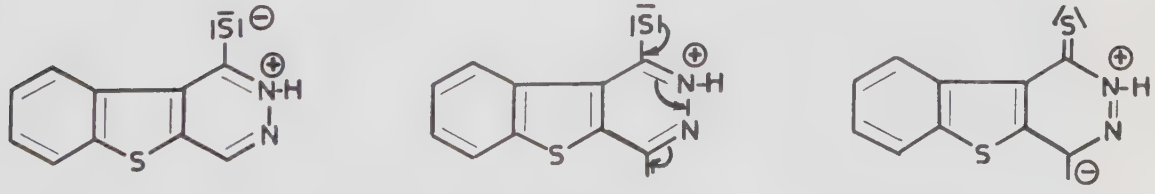
A) SYNTHESE ET ETUDE DES THIOXOBENZOTHIENOPYRIDAZINES .

La réaction de la thiourée avec les monochloro-1 ou -4 benzothiénopyridazines conduit à la thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 193 ou à la thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 194 . Ces dérivés présentent la tautomérie thiolactame-thiolactime :

- L'examen des spectres IR dans le KBr montre, qu'à l'état solide, les formes dihydrobenzothiénopyridazine-thiones sont prépondérantes : en effet, on ne trouve pas de bande caractéristique du groupement thiol vers 2550 - 2600 cm^{-1}, par contre on note dans les deux cas des bandes thiones très intenses vers 1200 - 1250 cm^{-1} .

- En solution il existe un équilibre entre les deux formes tautomères. Les spectres de RMN permettent de faire deux constatations :

1) On note d'une part dans les deux thioxodihydrobenzothiénopyridazines une intense variation vers les champs forts des déplacements chimiques des protons pyridaziniques 1 ou 4 (tableaux XXXI et XXXII) . Le blindage des protons 1 ou 4 peut être expliqué, comme dans le cas des oxobenzothiénopyridazines, par une augmentation de densité électronique au niveau des atomes de carbone 1 ou 4 , celle-ci étant due à l'effet électrodonneur du soufre négatif de la forme bis ionique des benzothiénopyridazines thiones.



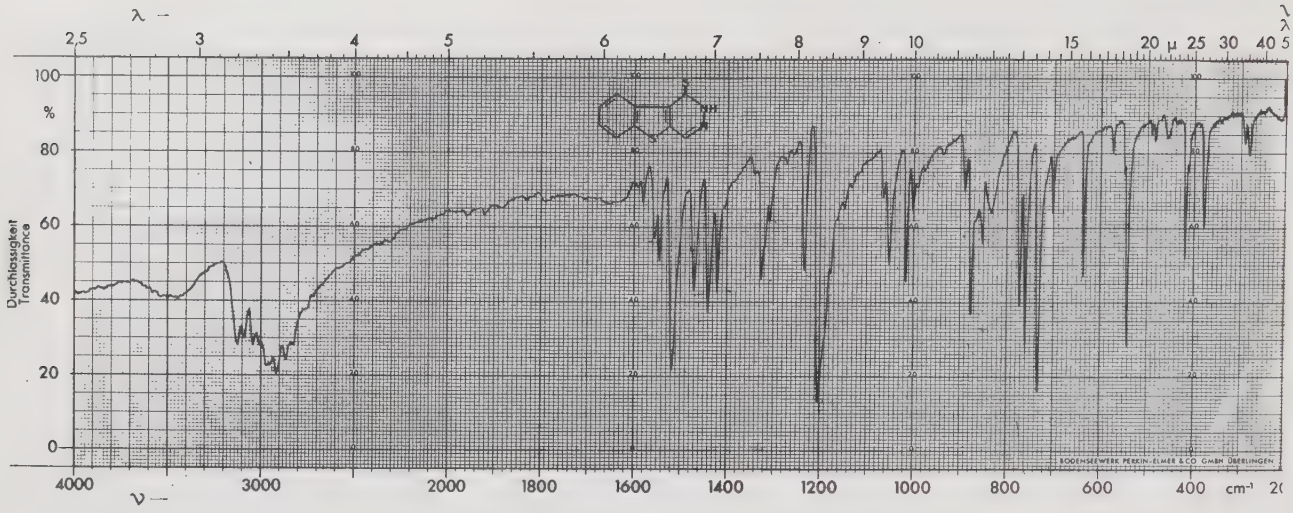


Figure 14

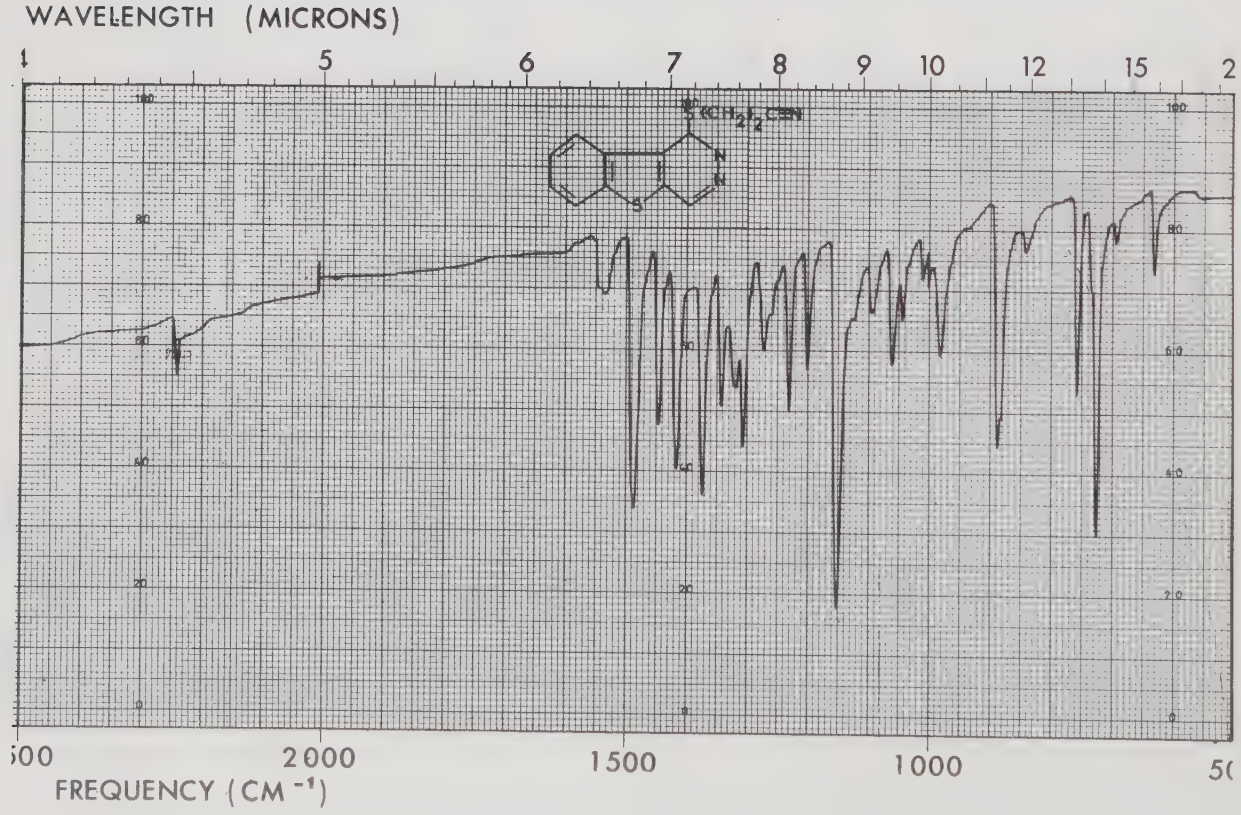
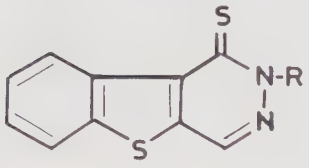


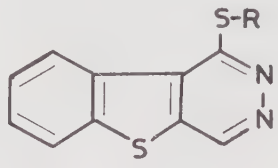
Figure 15

TABLEAU XXXI

Déplacements chimiques des dérivés S- et N-substitués
de la thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b') thiéno [2,3-d] pyridazine



I

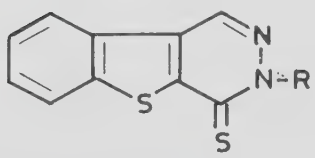


II

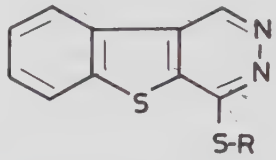
N°	R	Forme	δH_6	δH_7 et H_8	δH_9	δH_4	δ autres Protons	Solvant
193	H	I	8,45	7,90	10,09	9,41	NH 15,10	DMSO
195a	CH_3	II	8,20	7,67	8,59	9,76	CH_3 2,90	DMSO
195	CH_3	I	8,20	7,68	9,85	9,12	CH_3 4,29	DMSO
196	CH_2OH	I	8,24	7,73	9,90	9,15	CH_2 6,14	DMSO
197	CH_2-C≡N	II	8,30	7,71	8,30	9,83	CH_2 4,76	DMSO
198	CH_2CO_2H	II	8,37	8,13	9,06	9,92	CH_2 4,55	CF_3CO_2D
199	$(CH_2)_2$-C≡N	I	8,22	7,72	9,83	9,14	CH_2 3,26 & 5,08	DMSO

TABLEAU XXXII

Déplacements chimiques des dérivés S- et N-substitués
de la thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine



I



II

N°	R	Forme	δH_6	δH_7 H_8	δH_9	δH_1	δ autres Protons	Solvant
194	H	I	8,45	7,89	8,71	9,55		DMSO
200	CH_3	I	8,23	7,70	8,49	9,24	CH_3 4,25	DMSO
200a	CH_3	II	8,19	7,70	8,53	9,89	CH_3 2,89	DMSO
201	CH_2OH	I	8,15	7,65	8,46	9,28	CH_2 6,01 OH 7,08	DMSO
202	$CH_2C{\equiv}N$	II	8,25	7,72	8,58	10,00	CH_2 4,71	DMSO
203	$CH_2C{\equiv}N$	I	8,16	7,68	8,45	9,32	CH_2 3,28 5,02	DMSO
204	$CH_2CO_2CH_3$	II	8,23	7,71	8,58	9,94	CH_2 4,39 CH_3 3,63	DMSO
205	$(CH_2)_3N$ (pyridinium), ICH_3	I	8,24	7,73	8,57	9,43	CH_2 4,81-3,34 1,66	DMSO
206	$(CH_2)_3N$ (pyridinium), ICH_3	II	8,24	7,73	8,57	9,43	CH_2 4,81-3,34 1,66	DMSO

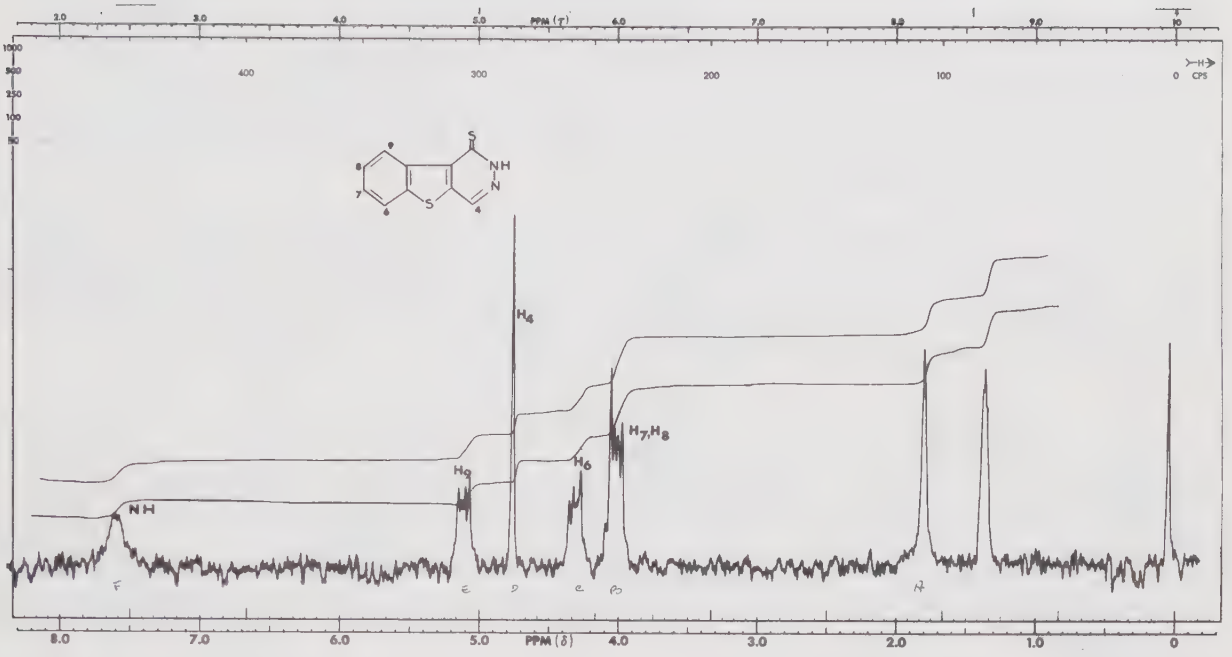


Figure 16

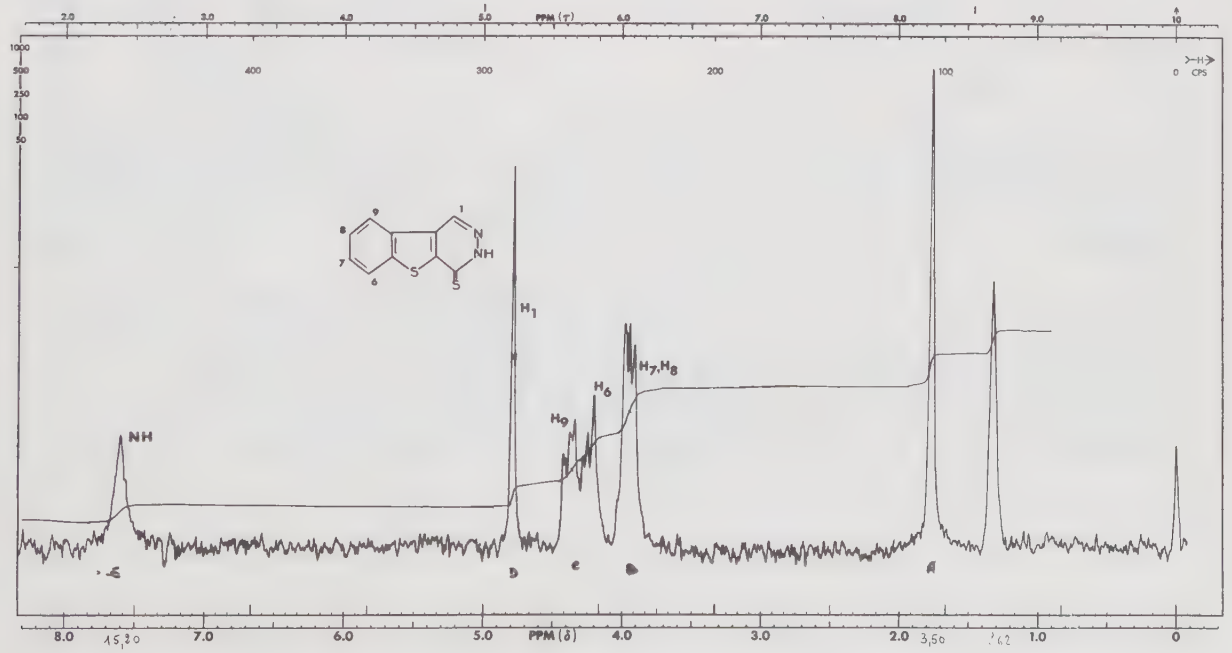
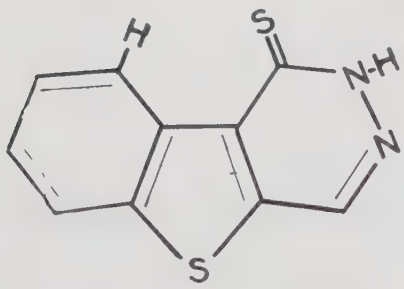


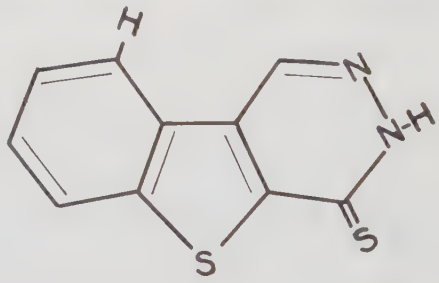
Figure 17

Cependant, il faut remarquer que le déplacement chimique du proton pyridazinique 4 de la thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine (δ = 9,41 ppm) à une valeur intermédiaire entre celle des déplacements chimiques des protons 4 analogues des formes "figées" 195 et 195a (tableau XXXI) prises comme modèle (δ = 9,76 ppm et δ = 9,12 ppm). On peut admettre qu'il représente une valeur moyennée des déplacements chimiques des structures thiolactame 193 et thiolactime 193bis, ces deux formes ayant une très grande vitesse d'échange.

L'évaluation approximative du mélange donne alors 45 % de forme thiolactime et 55 % de forme thiolactame. La même constatation appliquée à la thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine permet d'évaluer la composition du mélange en équilibre qui contient 55 % de forme thiolactime et 45 % de forme thiolactame.

2) Dans le cas de la thioxo-1 dihydro-1,2 benzo(b) thiéno [2,3-d] pyridazine, on note un déblindage intense du proton 9 (de l'ordre de 1,40 ppm) par rapport au noyau fondamental alors que le déplacement chimique de ce proton est pratiquement inchangé dans la thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine (δ = 8,71 ppm et δ = 8,63 ppm). Ce déplacement vers les champs faibles peut s'expliquer par l'anisotropie de la liaison C = S, le proton H_9 devant se trouver dans le cône de déblindage de cette liaison.





Les thioxobenzothiénopyridazines se prêtent à des réactions de substitution électrophile et conduisent à des dérivés N- ou S-substitués, ce qui s'explique, étant donné l'équilibre tautomère thiolactame-thiolactime des matières premières.

Ainsi, l action de l acrylonitrile ou du formaldéhyde conduit aux dérivés N-substitués 199 et 203 ou 196 et 201 ; par contre l'acide monochloracétique ou le monochloracétonitrile conduisent aux dérivés S-substitués 198 et 204 ou 197 et 202 ; enfin le sulfate de diméthyle ou le chlorure de γ-N-pipéridinopropyle conduisent à des mélanges de dérivés S- et N-substitués. La structure de ces composés a été établie à

TABLEAU XXXIII

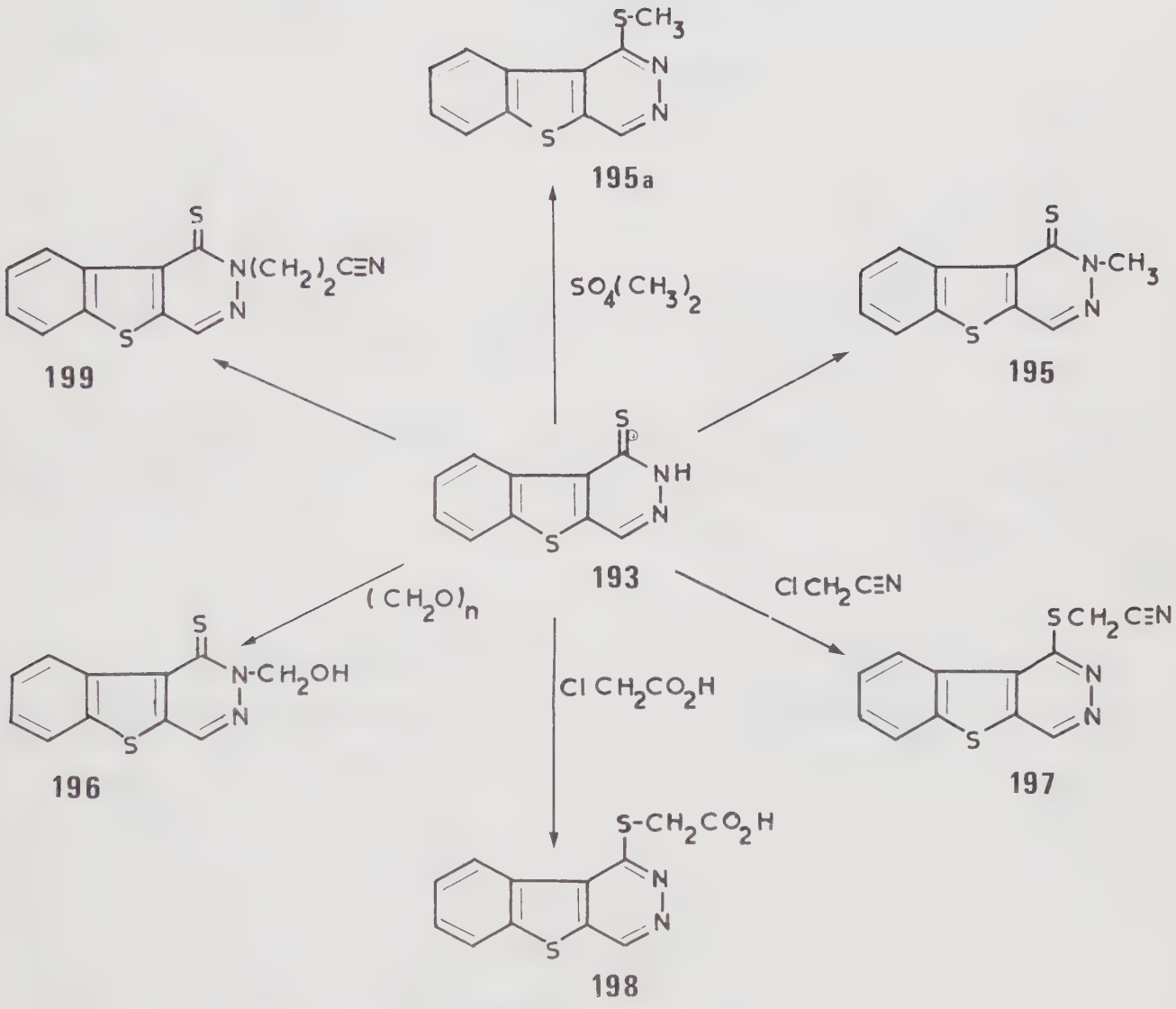
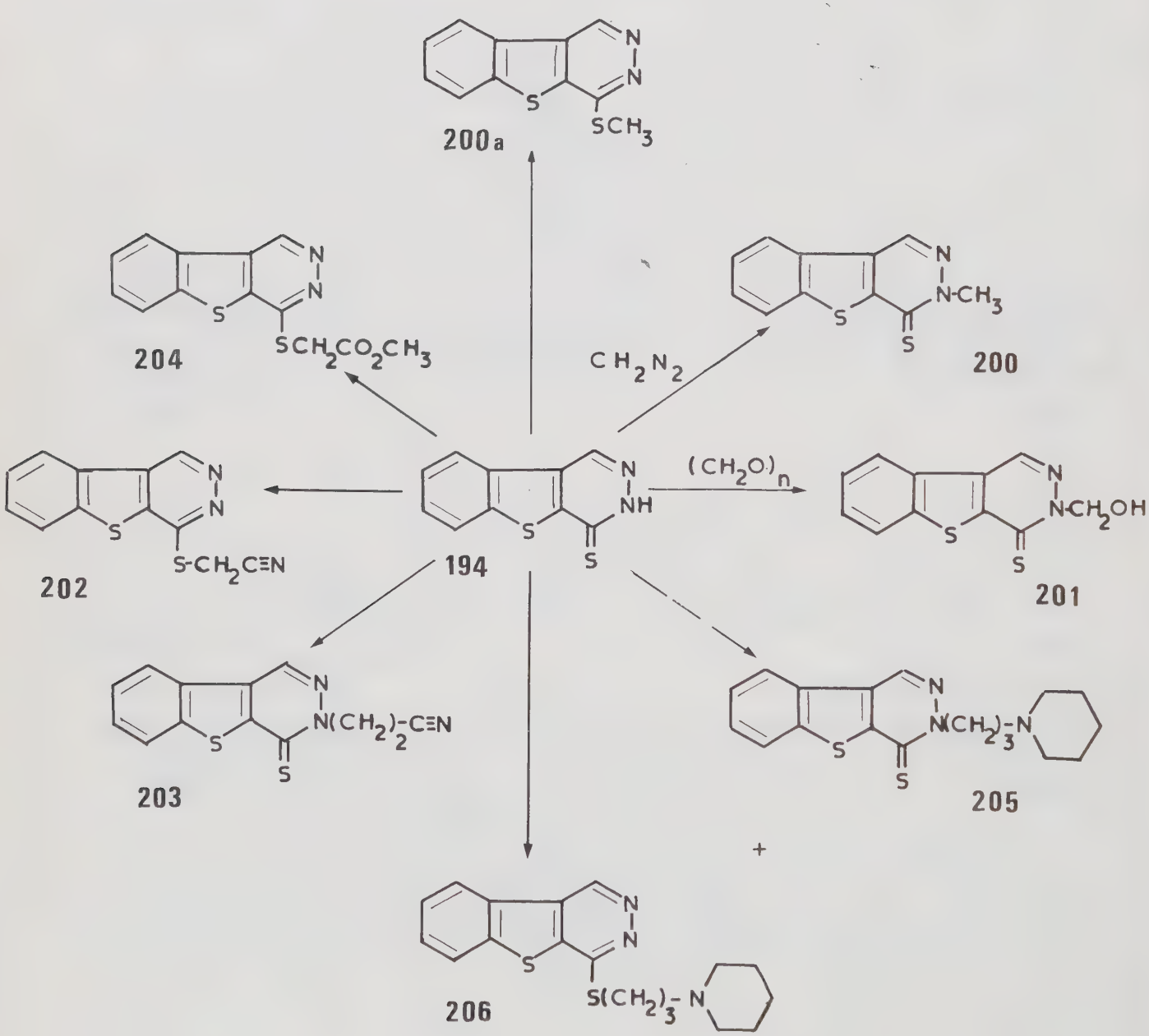


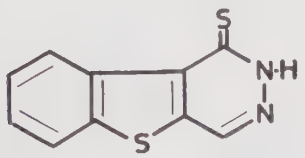
TABLEAU XXXIV



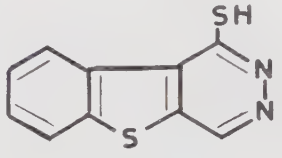
l'aide des spectres infrarouge, et de RMN (fig.18). Les spectres IR montrent dans le cas des dérivés N-substitués une bande intense vers 1200 cm^{-1}. Les spectres de RMN présentent pour les dérivés N-substitués une variation vers les champs forts du déplacement chimique des protons diaziniques 1 ou 4. De plus, dans le cas de dérivés préparés à partir de la thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine les spectres de composés N-substitués montrent un déblindage important du proton 9 (tableaux XXX et XXXI)

Les différences de structure des produits obtenus peuvent être expliquées par l'existence des formes mésomères que présentent les benzothiénopyridazine-thiones en fonction du pH du milieu réactionnel.

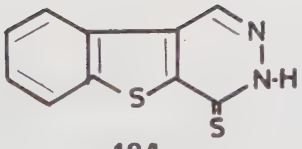
- En milieu neutre les thioxobenzothiénopyridazines peuvent exister sous deux formes



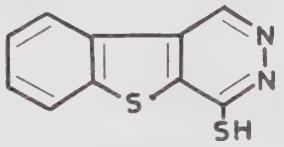
193a



193b

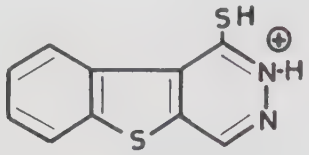


194a

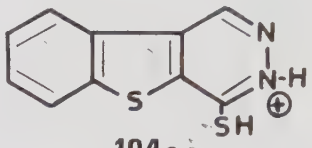


194b

- En milieu acide les thioxobenzothiénopyridazines peuvent donner une forme cationique avec protonation sur l'atome de soufre.

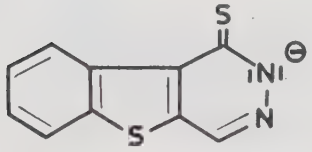


193c

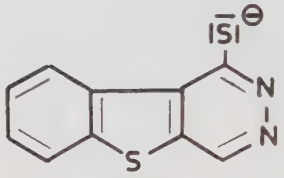


194c

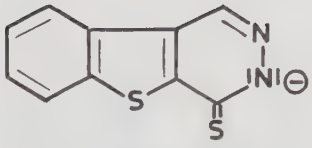
- Enfin en milieu alcalin, on peut penser qu'il existe un équilibre entre deux formes anioniques



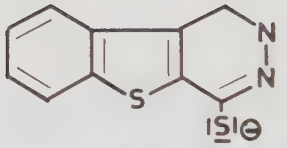
193d



193e



194d



194e

Ces différentes formes possibles en fonction du pH en milieu nous permettent de déterminer celles qui sont le plus probable d'après les résultats des réactions que nous avons effectuées.

La réaction avec l'acrylonitrile qui se fait en milieu neutre où la RMN montre un équilibre entre les deux formes conduit à un dérivé N-substitué. Au contraire la méthylation par le diazométhane qui s'effectue par l'intermédiaire d'un carbène conduit à un mélange de dérivés S- et N-substitués, ce qui prouve que les 2 formes a et b existent.

Avec le formaldéhyde la réaction s'effectue en milieu acide et on peut supposer que les formes 193 c et 194 c sont effectivement prépondérantes.

En milieu alcalin, le monochloracétonitrile et l'acide monochloracétique conduisent à des dérivés S-substitués, dans ce cas, ce sont les formes 193 e et 194 e qui semblent être majoritaires.

Les réactions de substitution sont influencées par de nombreux facteurs : pH du milieu, nature du substituant, nature du solvant, température de réaction. Il nous semble intéressant de poursuivre ce travail en étudiant d'une manière systématique l'influence des différents facteurs.

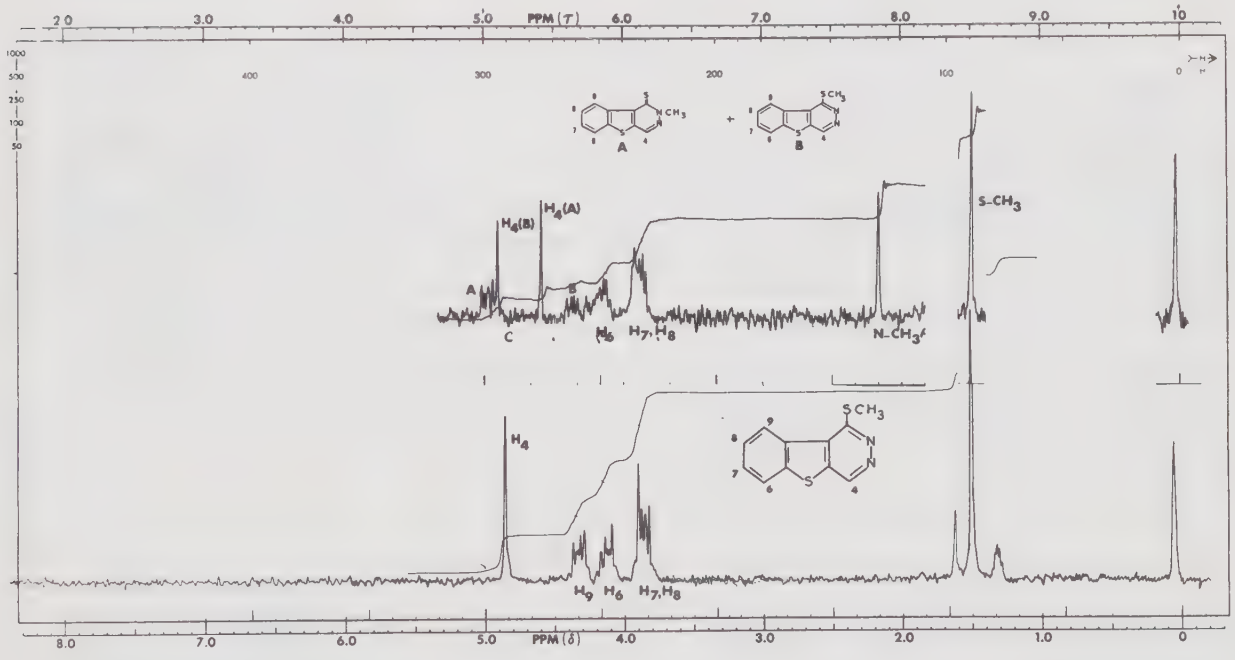


Figure 18

B) SYNTHESE ET ETUDE DES HYDRAZINO BENZOTHIENO PYRIDAZINES

Par action de l'hydrazine dans l'éthanol au reflux sur les chloro-1 ou 4 benzothiéno pyridazines, on obtient facilement l'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **174** ou l'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **190**. De même nous avons préparé la β-hydroxy éthyl hydrazino-4 benzo thiéno pyridazine **192** à partir de la β-hydroxyéthylhydrazine et la méthyl hydrazino-4 benzo thiéno pyridazine **191** à partir de la méthyl hydrazine. La structure de ces deux composés qui n'est pas univoque sera déterminée ultérieurement.

Les hydrazino benzothiéno pyridazines peuvent donner des réactions caractéristiques du groupement hydraziné et permettent d'accoler facilement des cycles azotés à la benzothiéno pyridazine.

1) Réactions caractéristiques

On observe la formation d'hydrazones avec des composés carbonylés : aldéhydes, cétones ou acides cetoniques. Ainsi les hydrazino-1 et 4-benzothiéno pyridazines se condensent à froid avec l'acétone pour donner les isopropylidenehydrazinobenzothiénopyridazines **207** et **218** , le benzaldéhyde conduit aux benzylidène-hydrazones **208** et **219** tandis que l'acide pyruvique permet d'obtenir les méthylcarboxymethylidène hydrazino benzo thiénopyridazines **214** et **228**. La réaction avec l'acide phényl glyoxylique est également positive : les hydrazones correspondantes n'ont pas été analysées mais engagées telles que dans des réactions de cyclisation. L'hydrazino-4 benzothiénopyridazine, opposée à l'acrylonitrile conduit par addition à la β-cyanoéthyl hydrazino-4 benzothiéno pyridazine. Le spectre de RMN de ce composé semble indiquer que l'addition s'effectue sur l'azote N 1 mais cette structure demande une confirmation.

2) Réactions de cyclisation

Les réactions de cyclisation des hydrazines **174** et **190** permettent l'édification de dérivés tétracycliques par accolement d'un cycle triazolique ou tétrazolique à la benzothiénopyridazine. Il est également possible d'accoler un cycle triazinique au noyau pyridazinique.

a) Triazolobenzothiénopyridazines

Par chauffage en présence d'acides carboxyliques tels que l'acide formique ou l'acide acétique les hydrazino-1 et 4-benzothiénopyridazines ne conduisent pas aux dérivés acylés attendus, mais à des dérivés triazoliques par cyclisation dipolaire-1,5 : s triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **209** et méthyl-3 s-triazo-

TABLEAU XXXV

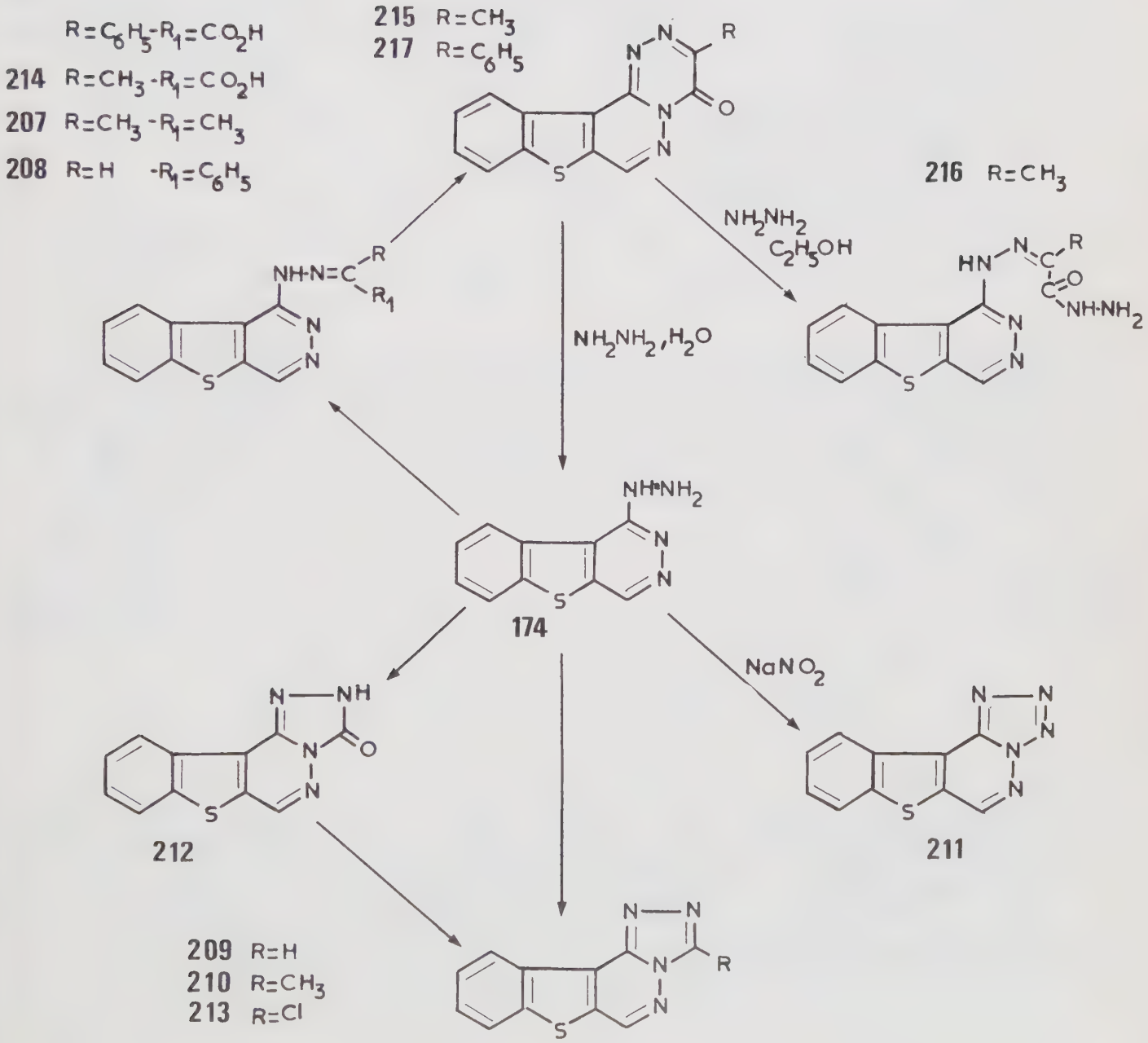
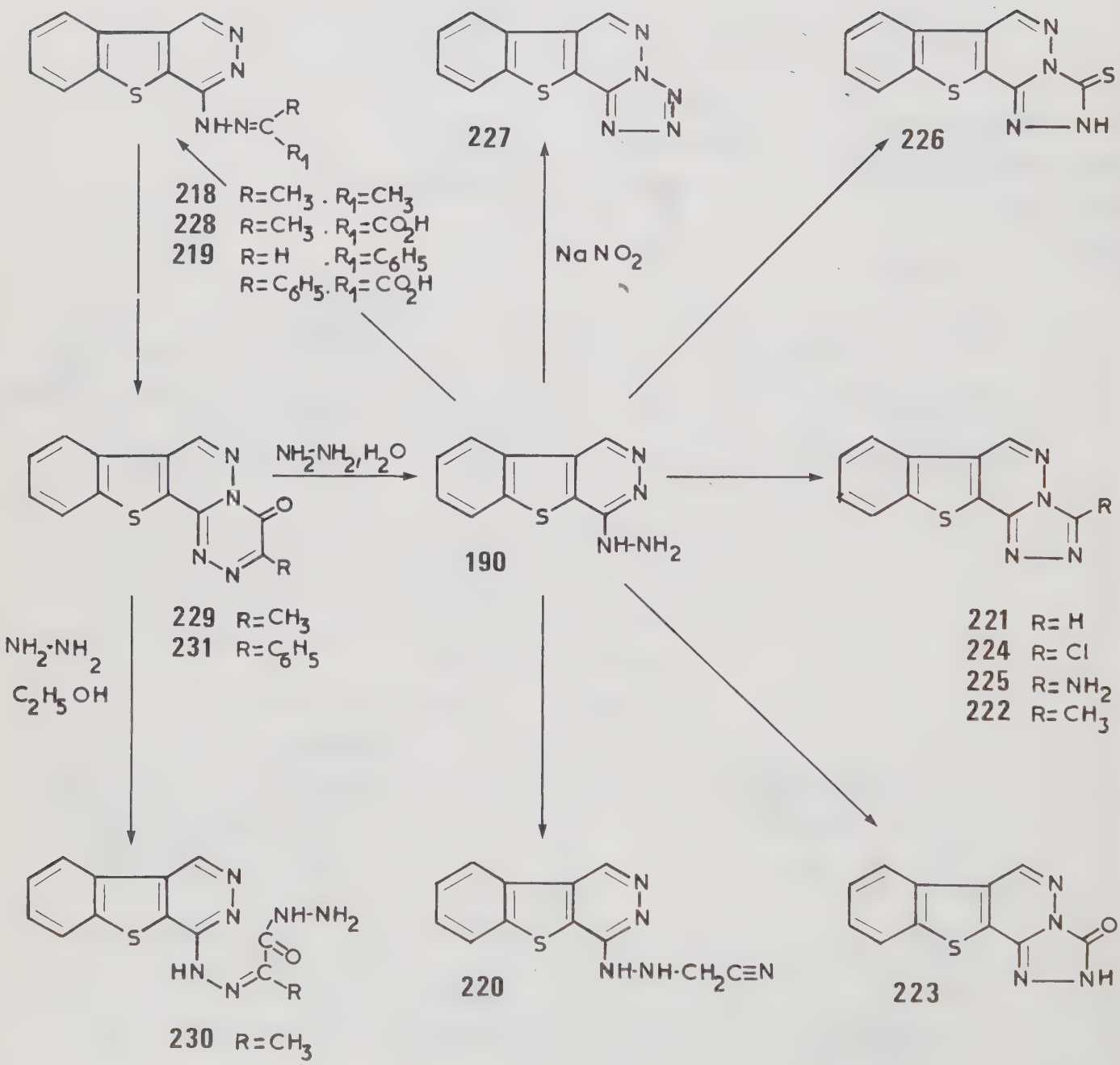


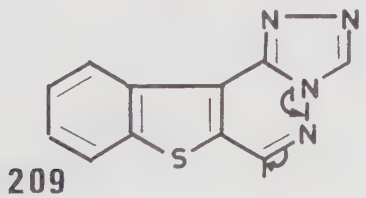
TABLEAU XXXVI



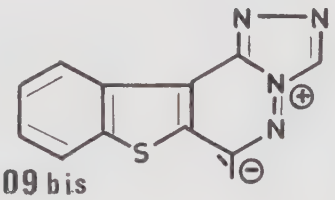
lo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 210 avec l'hydrazino-1 benzothiénopyridazine ; s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 221 et méthyl-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 222 avec l'hydrazino-4 benzothiénopyridazine. Par chauffage à sec de l'urée avec les hydrazino-1 ou 4-benzo thiéno pyridazines, on obtient facilement les oxo-triazolo benzo thiéno pyridazines 212 et 223 . Ces dérivés se présentent à l'état solide sous la forme lactame : leur spectre IR fait apparaître une bande C = 0 très intense vers 1715 cm^{-1} . Cependant au cours des réactions de chlorodéshydroxylation la forme lactame évolue vers la forme lactime : par chauffage à 150° en présence d'oxychlorure et de pentachlorure de phosphore en tube scellé, ces dérivés subissent une chlorodéshydroxylation et conduisent aux chlorotriazolo benzothiénopyridazines 213 et 224 . Les conditions de réactions employées font supposer que l'équilibre en faveur de la forme lactame se déplace difficilement vers la forme lactime.

A partir de l'hydrazino-4 benzothiéno pyridazine, nous avons préparé également l'amino-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 225 par action du bromure de cyanogène et la H_4 thioxo-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 226 par chauffage avec l'isothiocyanate d'allyle selon la méthode de DRUEY et RINGIER (74) .

Les spectres de RMN de ces composés effectués dans le DMSO deutérié permettent de constater un blindage du proton diazinique libre par rapport à la benzothiénopyridazine. Ce déplacement vers les champs forts peut être expliqué par une augmentation de la densité électronique au niveau du carbone portant ce proton comme l'indiquent les formes mésomères 209 et 209 bis . Dans le triazole le déplacement chimique des protons est de 8,52 ppm (71)



209

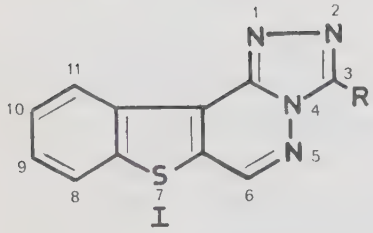


209 bis

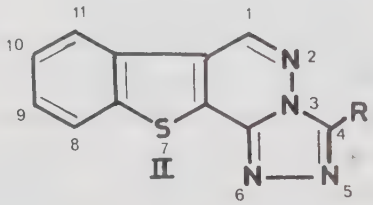
Dans les triazolobenzothiénopyridazines 209 et 221 le déblindage du proton triazolique (δ = 10,04 ppm) et le blindage du proton diazinique permettent de penser qu'il existe une bonne délocalisation électronique entre les quatre cycles qui sont certainement coplanaires. Il faut également noter que, comme dans les thiéno pyridazines (4) , cette hypothèse est confirmée par l'influence exercée par un groupement donneur tel que le groupement méthyle placé sur le cycle triazolique. Celle-ci est ressentie à la fois sur les protons ben-

TABLEAU XXXVII

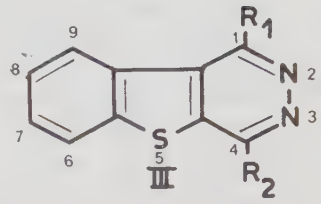
Déplacements chimiques des protons des triazolo benzothiénopyridazines et des hydrazinobenzothiénopyridazines en solution dans le DMSO D_6



I



II



III

N°	Forme	δ Protons Benzèniques			δ Protons Diaziniques	Substituants
9	III R_1= H R_2= H	(H_6) 8,25	(H_7 H_8) 7,75	(H_9) 8,63	(H_1) 10,18 (H_4) 10,06	
209	I R = H	(H_8) 8,58	(H_9 H_{10}) 8,01	(H_{11}) 9,10	(H_6) 9,69	(H_3) 10,04
210	I R = CH_3	(H_8) 8,30	(H_9 H_{10}) 7,74	(H_{11}) 8,74	(H_6) 9,36	CH_3 2,77
221	II R = H	(H_8) 8,50	(H_9 H_{10}) 7,89	(H_{11}) 8,88	(H_1) 9,85	(H_4) 10,03
174	III R_1= $NHNH_2$ R_2= H	(H_6) 8,37	(H_7 H_8) 7,80	(H_9) 9,01	(H_4) 9,01	
190	III R_1= H R_2= $NHNH_2$	(H_6) 8,10	(H_7 H_8) 7,60	(H_9) 8,41	(H_1) 9,29	

zéniques et sur le proton diazinique. Ainsi la méthy-3 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 210 présente, par suite de l'effet + I du groupement méthyle, un masquage du proton diazinique. (δ = 9,36 ppm au lieu de δ = 9,69 ppm) et des protons benzèniques (δ = 8,30 ppm , 7,74 ppm et 8,74 ppm au lieu de 8,58 ppm 8,01 ppm et 9,10 ppm) par rapport à la s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 209 . L'intensité de cet effet qui est à souligner s'explique par une très bonne délocalisation sur les quatre cycles.

b) Tetrazolo benzothiénopyridazines

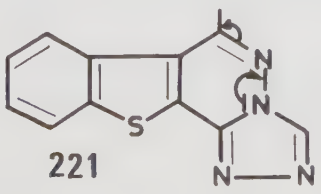
Nous avons préparé les tétrazolobenzothiénopyridazines 211 et 227 par action à froid en milieu acide du nitrite de sodium sur les hydrazines 174 et 190 . On sait que l'action de l'acide nitreux sur une hydrazine peut également conduire à un azide. La structure de ces dérivés peut donc se présenter soit sous la forme azide, soit sous la forme tétrazole ; de plus il est possible que les deux formes coexistent en solution en équilibre tautomère. L'étude des spectres IR et des spectres de RMN des composés 211 et 227 nous a permis de déterminer leur structure. A l'état solide dans le KBr les spectres IR ne présentent pas de bandes caractéristiques du groupement azide à 2100-2200 cm^{-1} donc, sous cet état, on peut affirmer une structure tétrazolique sans ambiguité.

L'étude en solution effectuée par les spectres de RMN dans le DMSO deutérié a permis de constater des différences.

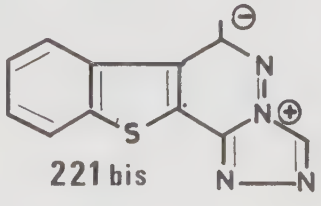
1/ La tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 227 montre la présence du proton diazinique à 10,21 ppm ce qui représente une valeur proche de celle notée dans la benzo thiéno pyridazine 9 . Si l'on était en présence d'une forme azide et par suite de l'effet électrodonneur de ce groupement, nous devrions assister à un blindage du proton diazinique comme dans le cas du groupement hydraziné. Ceci nous permet de penser que l'on se trouve en présence d'une forme tétrazolique pure. Enfin le déplacement chimique du proton diazinique semble indiquer qu'il existe dans ce cas une bonne délocalisation électronique entre les quatre cycles.

En comparant les déplacements chimiques du proton diazinique d'une structure tétrazolique pure telle que 227 et celui du triazole homologue 221 on constate des effets opposés :

Dans le cas du triazole on note un blindage du au poids vraisemblablement important d'une forme ionique 221 bis .



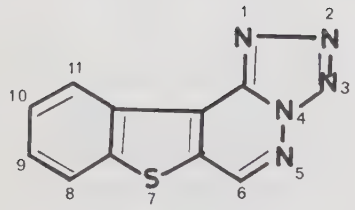
221



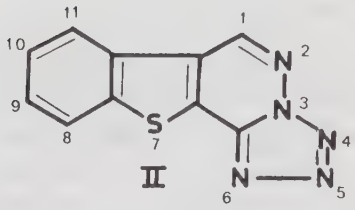
221 bis

TABLEAU XXXVIII

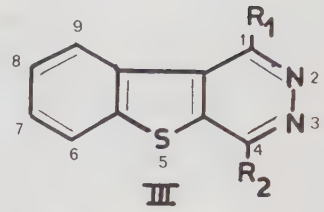
Déplacements chimiques des tétrazolo benzothiénopyridazines
en solution dans le DMSO D_6



I



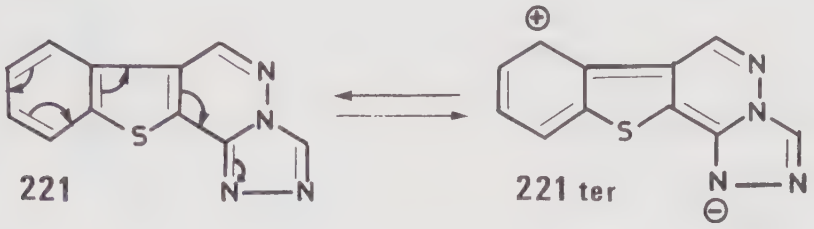
II



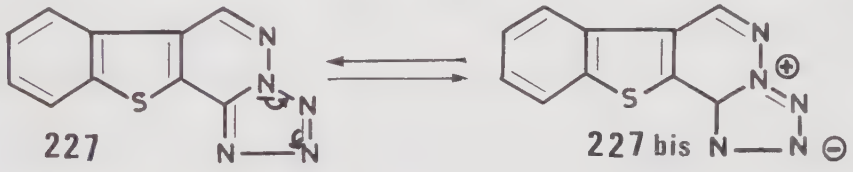
III

N°	Forme	δ Protons Benzèniques			δ Protons Diaziniques
9	III R_1= H R_2= H	(H_6) 8,25	(H_7H_8) 7,75	(H_9) 8,63	(H_1) 10,18 (H_4) 10,06
174	III R_1= NH NH_2 R_2= H	(H_6) 8,37	(H_7 H_8) 7,80	(H_9) 9,01	(H_4) 9,01
190	III R_1= H R_2= $NHNH_2$	(H_6) 8,10	(H_7 H_8) 7,60	(H_9) 8,41	(H_1) 9,29
211	I	(H_8) 8,43	(H_9 H_{10}) 7,87	(H_{11}) 8,81	(H_6) 9,69
227	II	(H_8) 8,67	(H_9 H_{10}) 8,00	(H_{11}) 8,98	(H_1) 10,21

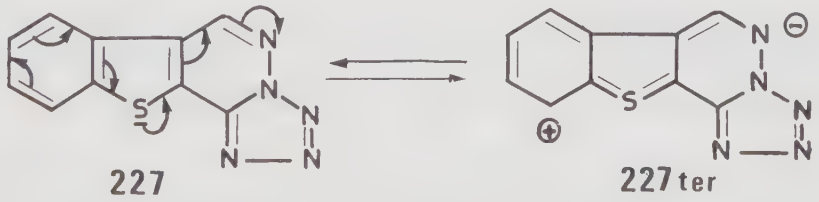
D'autre part dans ce composé on note un déblindage des protons benzéniques par rapport à la benzothiénopyridazine. Ce phénomène peut être expliqué par le caractère électro attracteur des atomes d'azote adjacents du cycle triazolique ce qui fait supposer l'existence d'une autre forme ionique 221 ter .



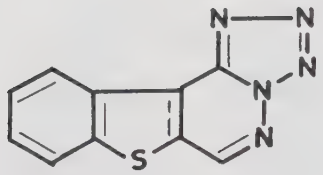
– Par contre dans le tétrazole 227 on note pour le proton diazinique une valeur proche de celle de la benzothiénopyridazine. Dans ce cas on peut supposer que les 3 atomes d'azote du tétrazole entraînent le déplacement du doublet de l'azote angulaire dans un sens opposé.



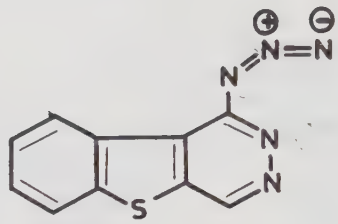
Dans ce composé on note également un déblindage des protons benzéniques qui peut être expliqué par l'effet attracteur de l'azote diazinique et par la compensation du déficit créé sur le sommet portant le proton diazinique.



2/ La tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine montre en solution dans le DMSO deutérié un équilibre tautomère entre les formes azide 211 et tétrazole 211 bis .



211 bis



211

Le déplacement chimique de ce proton est à 9,69 ppm , cette valeur est en contradiction avec la présence d'une forme tétrazolique pure.

Comme l'a montré Temple (75) sur les tétrazolo pyrimidines, cet équilibre existe et varie en fonction de la polarité du solvant et de la température. Nous avons effectué une étude en RMN dans divers solvants et en faisant varier la température.

Le spectre du composé 211 , effectué dans l'acide trifluoroacétique, montre un blindage intense du proton diazinique (δ = 9,25 ppm) . Ce déplacement vers les champs forts laisse supposer l'existence dans ce solvant d'une forme azide prépondérante.

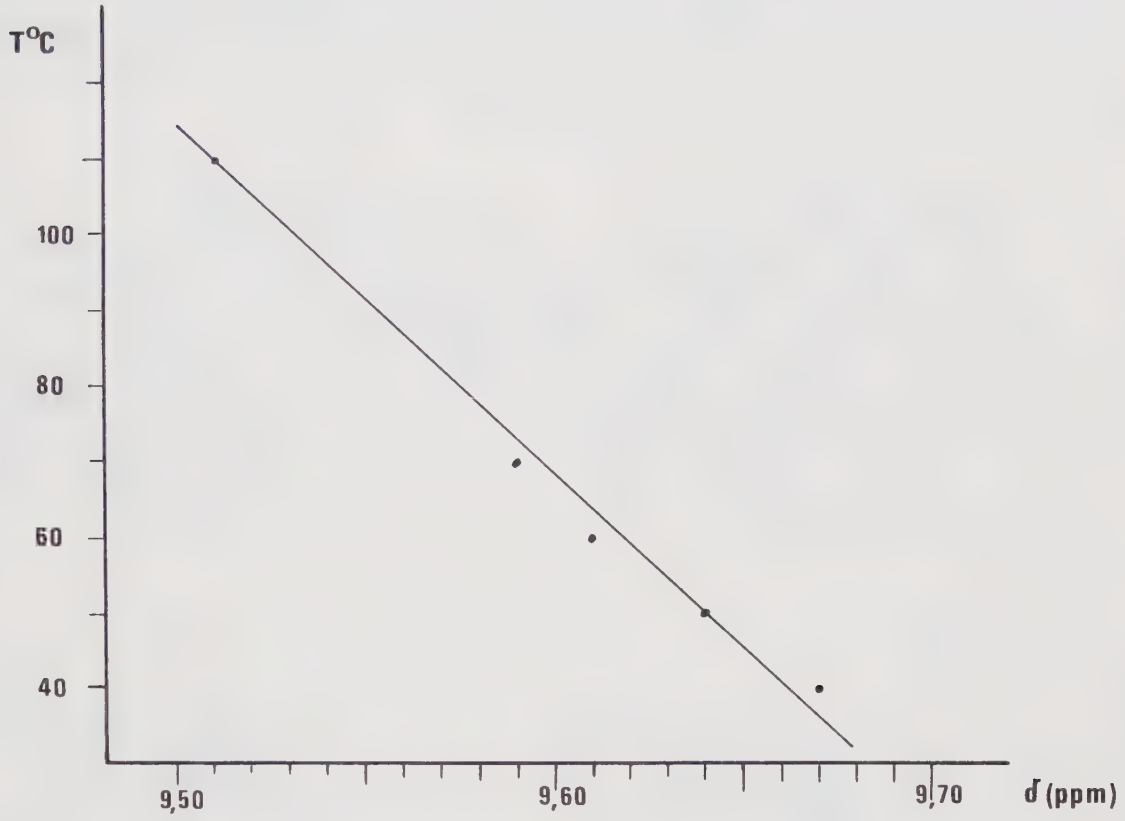
Nous avons ensuite étudié la variation du déplacement chimique du proton diazinique du composé 211 en solution dans le DMSO en fonction de la température en utilisant le benzaldéhyde comme référence interne (figure 19) .

On note au cours de l'élévation de température entre 40° et 110° un blindage du proton diazinique : le δ de celui-ci est à 9,67 ppm à 40° et à 9,51 ppm à 110° . Cette variation démontre un déplacement de l'équilibre azide-tétrazole en faveur de la forme azide.

Nous n'avons pas pu obtenir la forme azide pure, mais la variation linéaire du déplacement chimique permet de penser que la valeur de 9,69 ppm représente une valeur moyennée entre les déplacements chimiques des formes azide et tétrazole pures.

c) Triazinobenzothiénopyridazines

Il est possible enfin d'aboutir à des triazinobenzothiénopyridazines par l'intermédiaire d'hydrazones d'acides α-cétoniques après chauffage au reflux dans l'acide acétique. Les hydrazones de l'acide pyruvique avec l'hydrazino-1 et l'hydrazino-4 benzo thiéno pyridazine conduisent aux méthyl triazino benzothiéno pyridazines 215 et 229 . De même les hydrazones de l'acide phényl glyoxylique donnent les phényl triazino benzo thiéno pyridazines 217 et 231 .



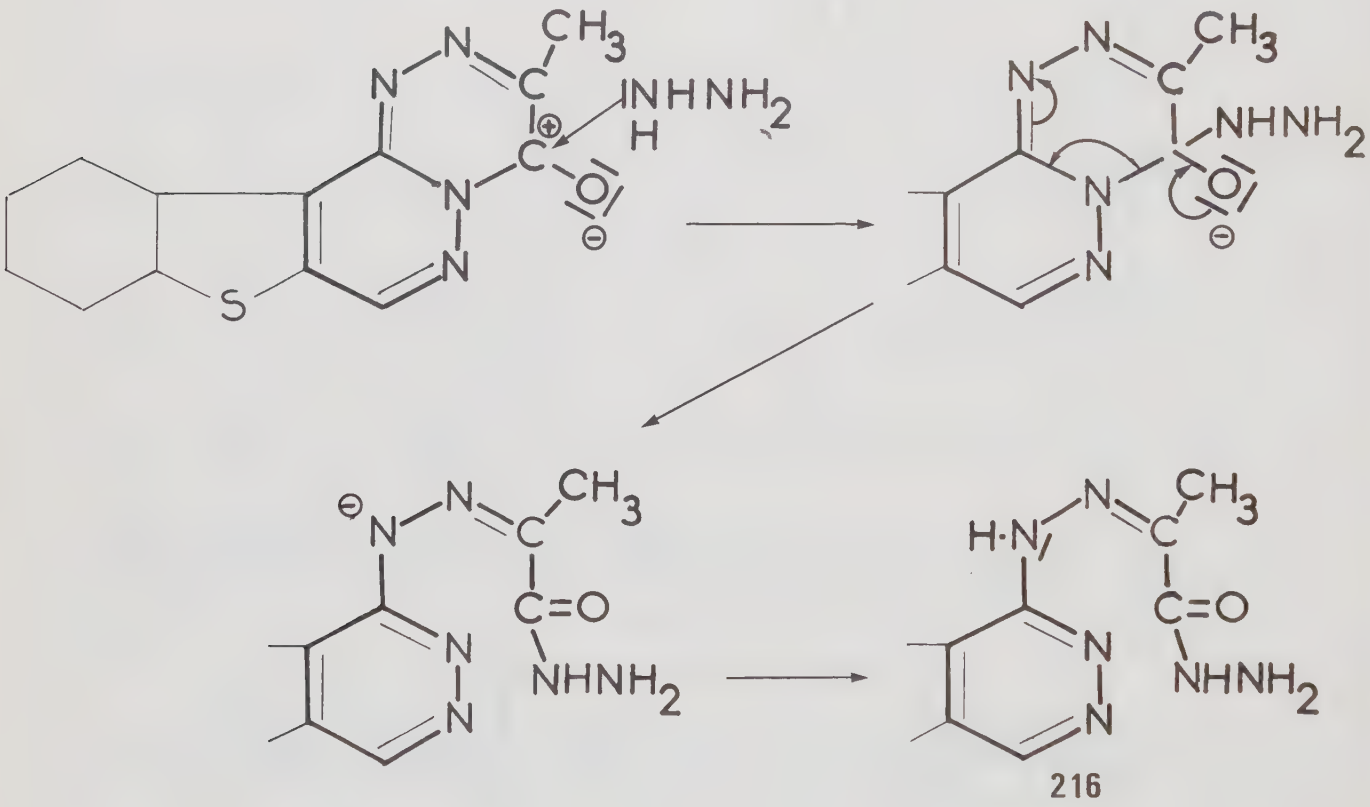
T °C	40°	50°	60°	70°	110°
δ ppm	9,67	9,64	9,61	9,59	9,51

Figure 19

Variation du déplacement chimique du proton H_8 de la tetrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine en solution dans le DMSO D_6 en fonction de la température

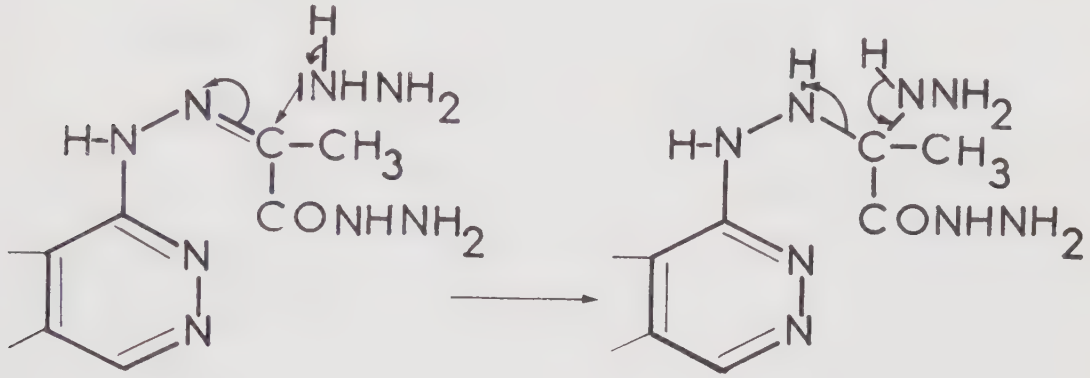
Dans le but de vérifier la stabilité de l'amide triazinique, nous avons étudié les réactions des triazino benzothiéno pyridazines avec l'hydrazine. La nature des produits obtenus varie avec la concentration en réactif.

Par chauffage à reflux avec une solution d'hydrazine anhydre dans l'éthanol absolu, on assiste à la rupture du cycle triazinique au niveau de la liaison amide avec formation des hydrazides 216 et 230. On peut penser que cette réaction repose sur un transfert électronique favorisé par la polarisation de la liaison C = O au niveau de laquelle s'effectue l'attaque nucléophile de l'hydrazine.

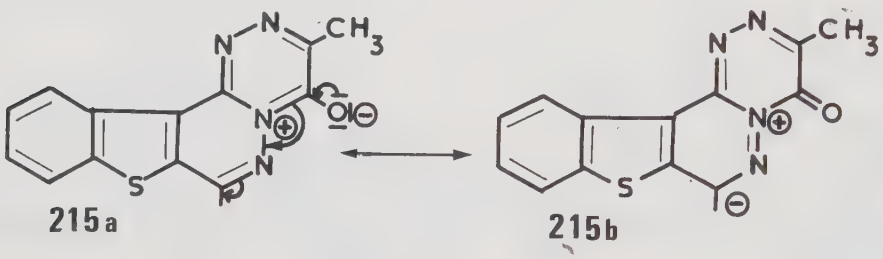


216

Par chauffage sans solvant dans l'hydrazine hydratée au reflux, les triazino benzothiénopyridazines conduisent aux hydrazino-1 et 4-benzothiénopyridazines. Dans ce cas on peut supposer que l'attaque s'effectue initialement comme dans la réaction précédente avec formation de l'hydrazide intermédiaire. Ensuite, la réaction évolue vers la formation de l'hydrazino benzothiénopyridazine par ionisation de la liaison hydrazone et attaque nucléophile d'une seconde molécule d'hydrazine.



Les spectres de RMN de ces composés ont été effectués dans l'acide trifluoroacétique à cause de leur très faible solubilité. De ce fait une protonation sur l'un des atomes d'azote n'est pas à exclure. La comparaison avec le spectre de la benzothiéno pyridazine (effectué dans le même solvant) nous permet cependant de remarquer le blindage du proton diazinique (de 0,20 à 0,40 ppm) dû à l'effet donneur de l'atome d'oxygène dans la structure amide 215 a qui autorise une forme bis ionique 215 b.



Sixième Partie

SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES SUR LES BENZOTHIENOPYRIDAZINES

I - SYNTHESE DES DERIVES DE MONO SUBSTITUTION SUR L'HOMOCYCLE

Nous avons déjà indiqué précédemment que la benzothiénopyridazine et les oxo-1 et 4 benzothiénopyridazines étaient susceptibles de se prêter à des réactions de substitution électrophile permettant l'introduction de substituants sur l'homocycle. Il est possible d'aboutir par cette méthode à des monosubstitutions en position 8. La détermination de la structure de ces composés a été effectuée par des moyens chimiques et à l'aide des spectres de RMN.

- La bromation des oxobenzothiénopyridazines **93** et **94** par le brome pur à température ordinaire conduit aux oxobromobenzothiénopyridazines **244** et **255**. Par contre, la bromation de la benzothiénopyridazine **9** nécessite deux heures de chauffage à 70° avant de conduire à la bromobenzothiénopyridazine **239**.

- La nitration s'effectue de manière identique dans le cas de la benzothiénopyridazine et des oxobenzothiénopyridazines : l'action de l'acide nitrique fumant à 0° conduit à la mononitrobenzothiénopyridazine **235** et aux mononitrooxobenzothiénopyridazines **240** et **249**

- Dans le cas de la sulfonation, les différences de réactivité sont plus marquées: la benzothiénopyridazine **9** conduit à un dérivé sulfoné **238** par action de l'acide de Nordhausen à 80° ; par contre les tentatives effectuées avec ce réactif sur les oxobenzothiénopyridazines ont échoué. Il est nécessaire d'employer la chlorhydrine sulfurique à 60° avec les dérivés **93** et **94** pour obtenir les chlorosulfonyl oxobenzothiénopyridazines **246** et **254**. Il est à noter que ces sulfochlorures sont très stables et ne s'hydrolysent pas en dérivés sulfonés même par chauffage à reflux dans la soude concentrée.

En vue d'obtenir des éléments d'information sur leur structure, nous avons appliqué aux oxobenzothiénopyridazines substituées les réactions de chlorodeshydroxylation à l'aide de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. Ces réactions s'effectuent plus lentement que dans le cas des dérivés non substitués en raison de la faible solubilité des produits de départ. Ainsi les bromooxobenzothiénopyridazines **244** et **255** conduisent

TABLEAU XXXIX

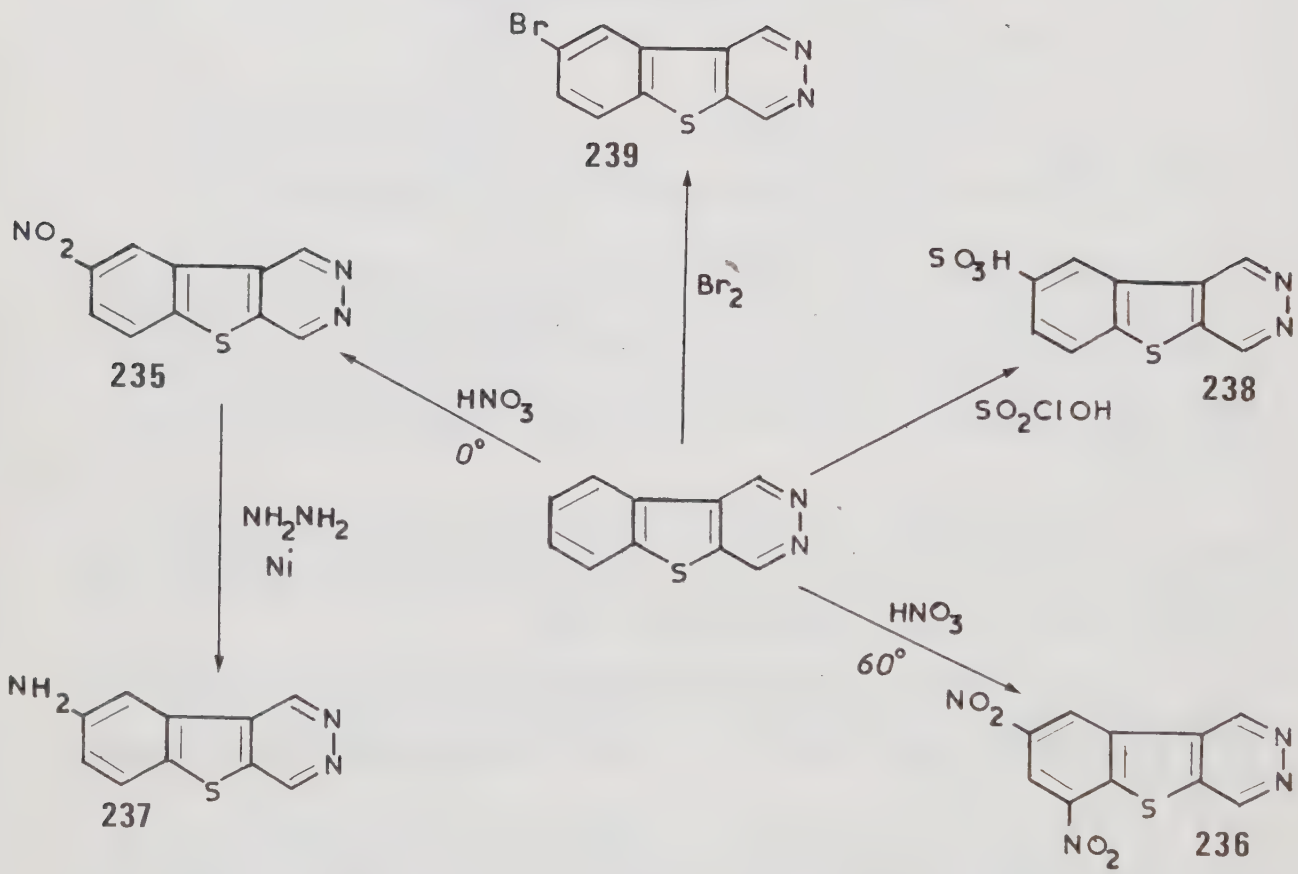


TABLEAU XL

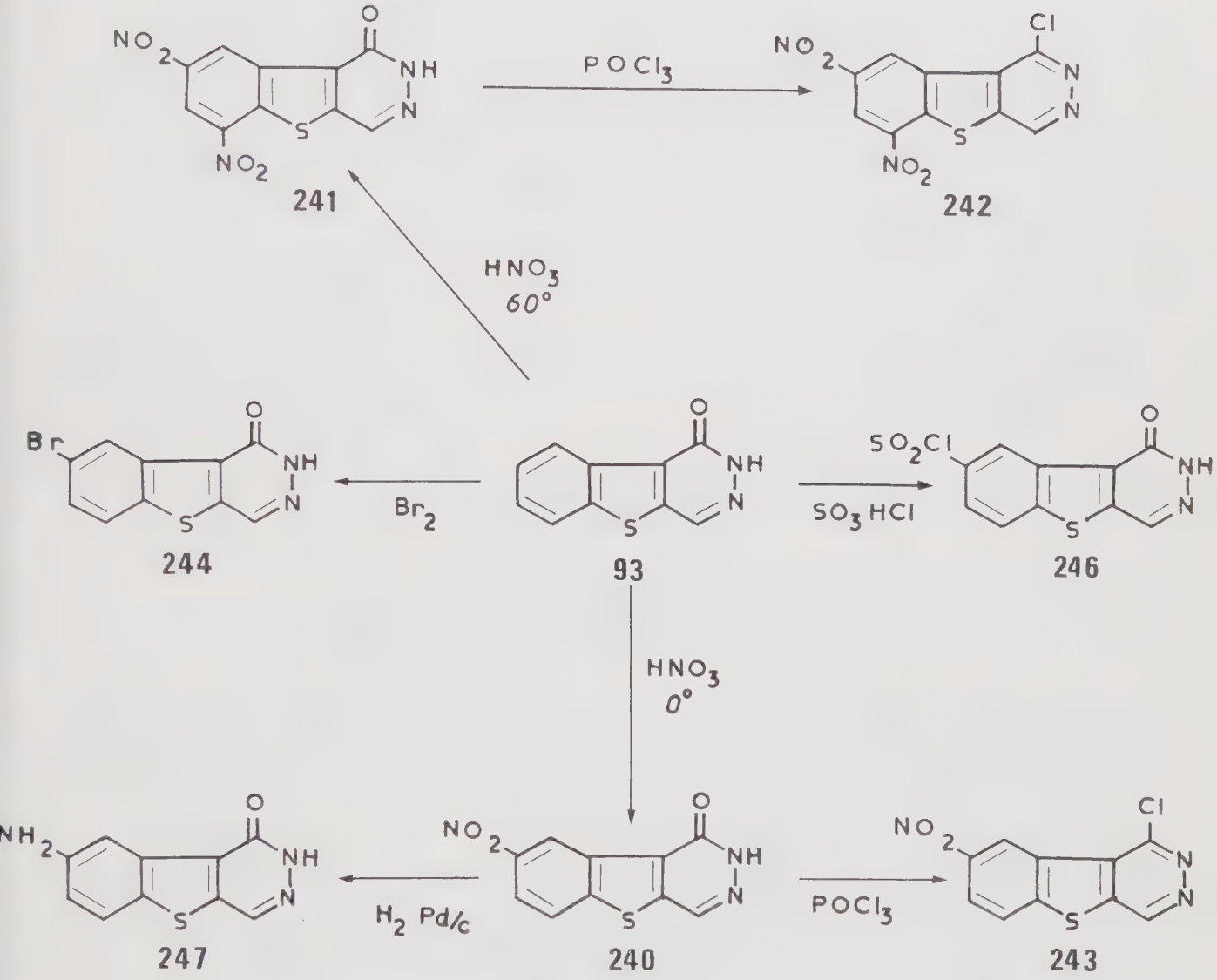
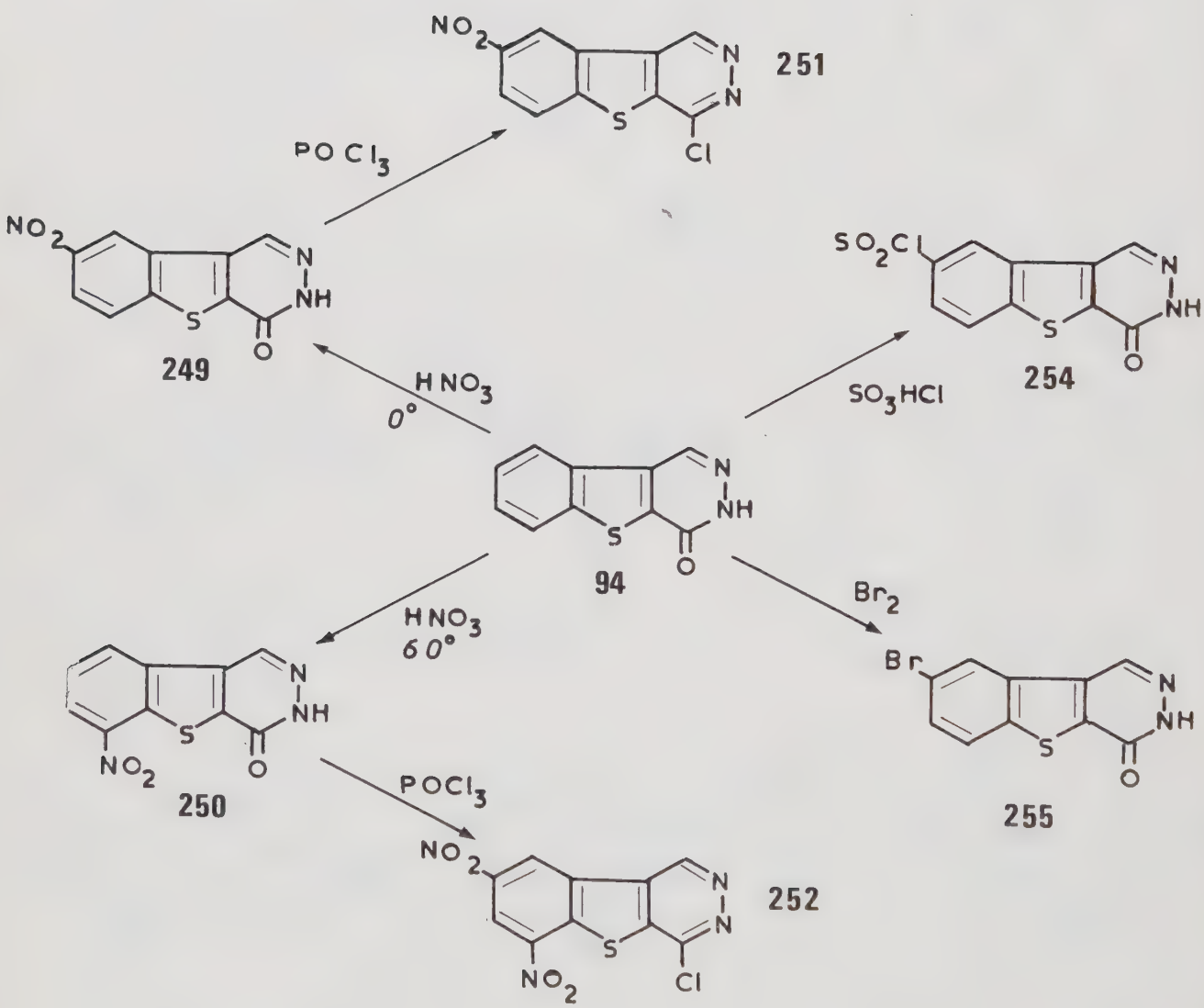

NO2
NH
N
S
NO2
241
POCl3
Cl
NO2
N
N
S
NO2
242
HNO3
60°
Br
NH
N
S
244
Br2
NH
N
S
93
SO2Cl
SO3HCl
NH
N
S
246
HNO3
0°
NH2
NH
N
S
247
H2 Pd/c
NO2
NH
N
S
240
POCl3
NO2
Cl
N
N
S
243

TABLEAU XLI


NO2
N
N
S
Cl
251
POCl3
NO2
N
NH
S
O
249
HNO3
0°
SO2Cl
N
NH
S
O
254
SO3HCl
N
NH
S
O
94
HNO3
60°
Br2
Br
N
NH
S
O
255
NO2
N
NH
S
O
250
POCl3
NO2
N
N
S
NO2
Cl
252

aux chlorobromobenzothiénopyridazines 245 et 256 , les mononitrooxobenzothiénopyridazines permettent d'obtenir les mononitro-8 chloro-1 et mononitro-8 chloro-4 benzothiénopyridazines 243 et 251 .

Dans les bromochlorobenzothiénopyridazines 245 et 256 , les deux atomes d'halogène présentent une différence de réactivité vis à vis des attaques nucléophiles : l'atome de chlore pyridazinique est plus mobile que l'atome de brome homocyclique et nous avons mis à profit cette différence dans la détermination des structures. La bromo-8 hydrazino-4 benzothiénopyridazine est préparée facilement par reflux du dérivé 256 dans l'éthanol en présence d'un excès d'hydrazine. La bromo-8 hydrazino-1 benzothiénopyridazine n'a pu être isolée à l'état pur car elle se décompose très rapidement, cependant nous l'avons préparée et engagée immédiatement dans une réaction de déshydrazination qui nous a conduit à la bromobenzothiénopyridazine : 239 . Nous avons également préparé la bromo-8 thioxo-4 dihydro-3,4 benzothiénopyridazine 258 et la bromo-8 thioxo-1 dihydro-1,2 benzothiénopyridazine 248 par action de la thiourée au reflux dans l'éthanol sur les bromochloro-1 et -4 benzothiénopyridazines.

• La faible solubilité des nitrobenzothiénopyridazines étant un handicap dans l'étude des spectres de RMN , nous avons tenté de les réduire en dérivés aminés dans le but d'améliorer la solubilité.

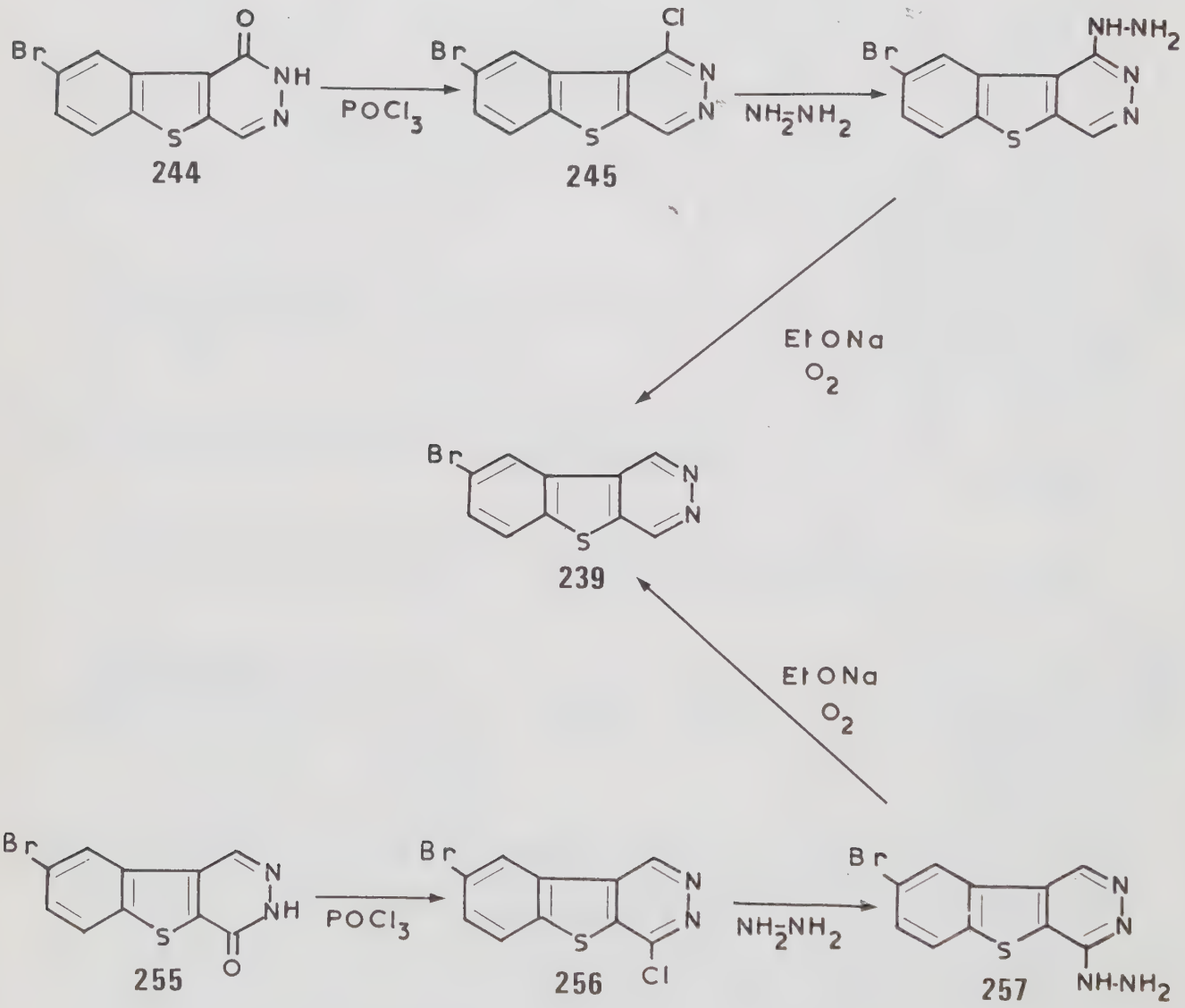
• Par action de l'hydrazine et du nickel de Raney dans l'éthanol à la température de 60° , la nitro-8 benzothiénopyridazine 235 se réduit facilement en amino benzothiénopyridazine 237 .

La réduction de la mononitrooxo-1 benzothiénopyridazine par l'hydrogène sous pression ordinaire en présence de palladium à 10 % sur charbon conduit à l'amino-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzothiénopyridazine 247 .

Dans le but de simplifier l'étude de la structure des dérivés de substitution, nous avons voulu, en prenant comme modèle la bromation, prouver que les attaques électrophiles s'effectuaient sur le même sommet dans la benzothiénopyridazine et dans les oxobenzothiénopyridazines.

La bromo oxo-1 aussi bien que la bromo oxo-4 benzothiénopyridazine sont transformées en dérivés chlorés puis en dérivés hydrazinés. Ces hydrazines subissent une déshydrazination par l'oxygène en milieu alcalin et conduisent toutes deux à des composés dont les points de fusion et les spectres IR sont identiques à celui de la bromobenzothiénopyridazine obtenue directement par bromation de la benzothiénopyridazine (tableau XLII). Cette constatation nous permet déjà de conclure que le maximum de densité électronique est situé sur la même position dans les benzothiénopyridazines et les oxobenzothiénopyridazines, ce qui explique que les réactions de monosubstitution s'effectuent au même endroit.

TABLEAU XLII



II - DETERMINATION DES STRUCTURES

La détermination de la structure de ces composés par voie chimique et à l'aide des spectres de RMN a été effectuée sur les dérivés bromés et nitrés de la benzothiénopyridazine et des oxobenzothiénopyridazines.

Nous avons tout d'abord choisi d'étudier les dérivés bromés en raison de leur plus grande solubilité qui a facilité l'étude de leurs spectres de RMN. D'autre part, il est à noter que la faible influence électronique du brome perturbe peu ces spectres.

Les dérivés nitrés ont pu être plus facilement étudiés grâce à leurs composés aminés obtenus par réduction. Avec ces deux types de substituants on note de profondes modifications des spectres de RMN dues à l'effet électro attracteur des groupements nitrés ou à l'effet électro donneur des groupements aminés

La détermination de la structure des dérivés chloro sulfonés et sulfonés a été effectuée par analogie et en prenant comme modèle les bromobenzothiénopyridazines et les nitrobenzothiénopyridazines. Il faut remarquer que ces dérivés sulfonés présentent l'inconvénient d'être très peu solubles et que leur très fort caractère électro attracteur entraîne des simplifications décevantes des spectres de RMN : il est impossible alors de tirer des renseignements utiles sur les structures.

1) *Structure des bromobenzothiénopyridazines*

a) Etude des déplacements chimiques et des couplages

L'étude comparée des spectres de RMN de la benzothiénopyridazine 9, de la bromobenzothiénopyridazine 239 et des bromo oxobenzothiénopyridazines 244 et 255 permet d'obtenir deux éléments d'information : (Figures 20 et 21)

- La persistance des deux protons pyridaziniques 1 et 4 dans la bromobenzothiénopyridazine et du proton pyridazinique 1 ou 4 dans les oxobromobenzothiénopyridazines permet de conclure à une substitution sur l'homocycle.

- Le spectre de RMN de la bromobenzothiénopyridazine présente les caractéristiques suivantes, en ce qui concerne les protons benzéniques : ceux-ci se présentent sous la forme de 3 quadruplets à 8,97 ppm ; 8,29 ppm et 7,90 ppm révélant un système ABX. Les constantes de couplage qui sont de 0,6 Hz, 2,2 Hz et 8,8 Hz sont proches des constantes de couplage ortho, méta et para dans le benzène. On peut donc, d'ores et déjà, éliminer l'hypothèse d'une substitution sur les sommets 6 ou 9. Car dans ce cas le spectre présenterait deux constantes de couplage ortho et une constante méta.

Ce résultat était en partie prévisible : En effet l'étude du spectre de RMN de la benzothiénopyridazine révèle que les protons les plus blindés sont les protons H_7 et H_8. Cela signifie que ce sont les sommets sur lesquels ils sont fixés, qui présentent le maximum de densité électronique.

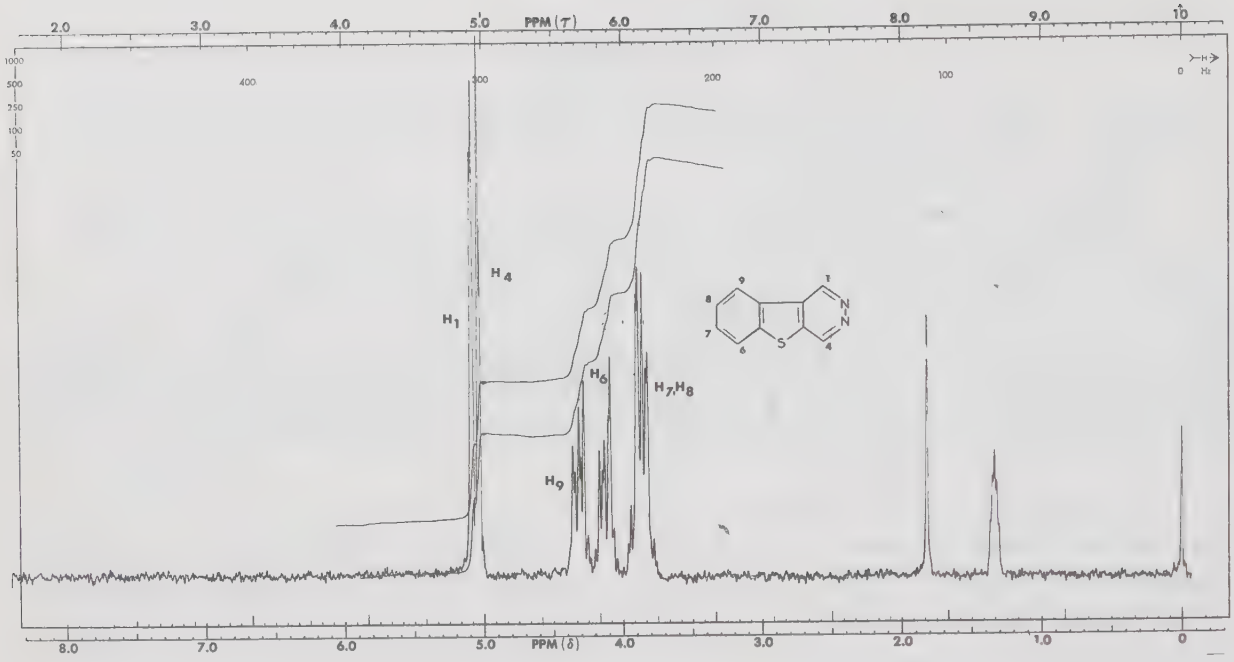
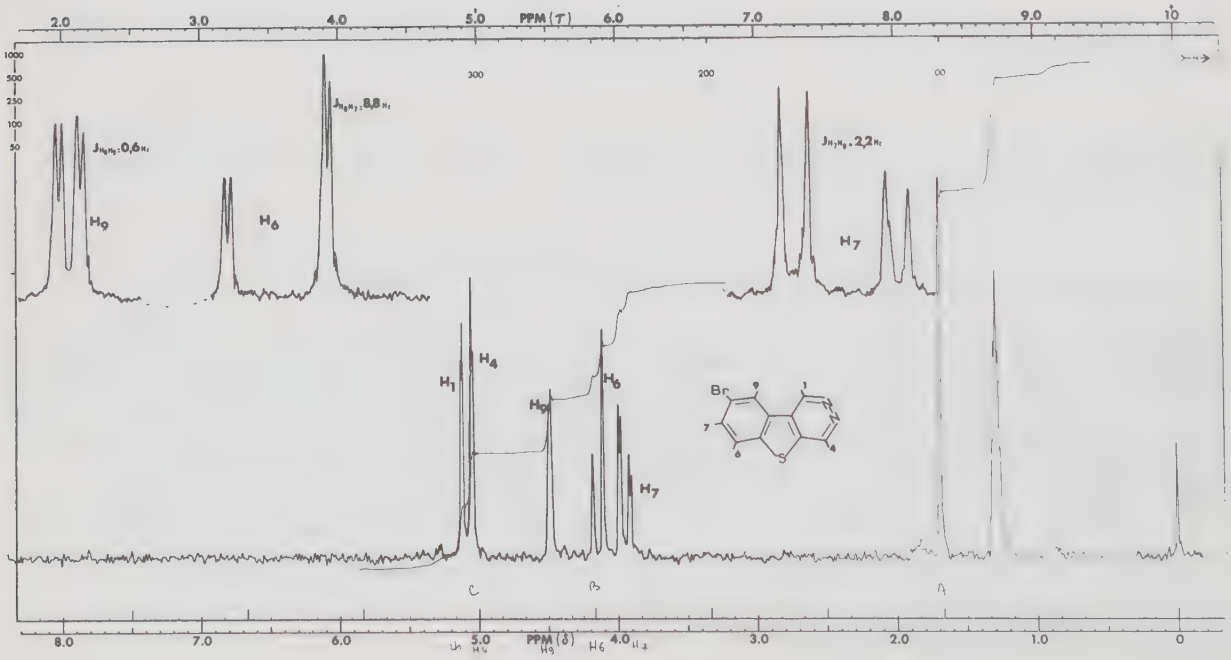


Figure 20



b) Utilisation de l'effet Overhauser (N.O.E.)

La construction géométrique de la molécule de benzothiénopyridazine montre un rapprochement spatial entre les protons 1 et 9 situés à environ 2,5 A° l'un de l'autre. La faible distance séparant ces deux protons laisse espérer l'existence d'un effet Overhauser observable entre ces deux sites, ce qui permettrait de déterminer la position de la mono-substitution sur la benzothiéno pyridazine. Par contre les positions 4 et 6 sont spatialement trop éloignées pour qu'il existe une relaxation dipolaire entre les protons de ces sites.

Rappelons que l'effet Overhauser (N.O.E.) repose sur les phénomènes de relaxation dipolaire de spins nucléaires et fournit des informations sur leur voisinage. Depuis son observation en 1965 pour Anet et Bourn (78) l'effet Overhauser a été utilisé pour résoudre de nombreux problèmes structuraux en chimie organique (79) et a été très récemment appliqué aux phénomènes d'échange par S. Combrisson et Coll. (80).

En pratique l'effet Overhauser se traduit par une augmentation de l'intensité du signal appartenant au site spatialement proche du site irradié par un champ de faible intensité. En première approximation l'augmentation du signal est proportionnelle à la distance séparant les 2 sites étudiés.

Pour des raisons de solubilité de la bromo benzothiénopyridazine 239 nous avons effectué les premières expériences d'effet Overhauser sur des solutions dégazées dans le DMSO D_6 de la benzothiénopyridazine 9 et de la bromo benzothiénopyridazine 239

α) Benzothiénopyridazine

Le spectre de cette molécule à 100 M Hz peut se décomposer en deux systèmes :

- Un système A.B. composé de deux doublets situés à 10,18 ppm et 10,03 ppm avec J_{AB} = 1,5 Hz. La position de ces protons et le couplage observé conduisent à attribuer ces signaux aux protons -1 et -4.

- Un système A B X Y composé de 2 multiplets distincts à 8,28 ppm et 8,68 ppm et correspondant chacun à un proton, et d'un massif à 7,71 ppm correspondant à 2 protons.

L'analyse de ce système ne peut être effectuée au premier ordre.

L'irradiation du signal situé à 8,28 ppm ne produit aucun effet Overhauser sur H_1 ou H_4, par contre l'irradiation du signal situé à 8,68 ppm produit une augmentation de 10 % de l'intensité du signal situé à 10,18 ppm. On peut donc conclure que le proton situé à 10,18 ppm est le proton -1 et que le proton à 8,68 ppm est l'hydrogène H_9. L'attribution des autres signaux du système A B X Y a été effectuée auparavant par des considérations d'effet de cycle.

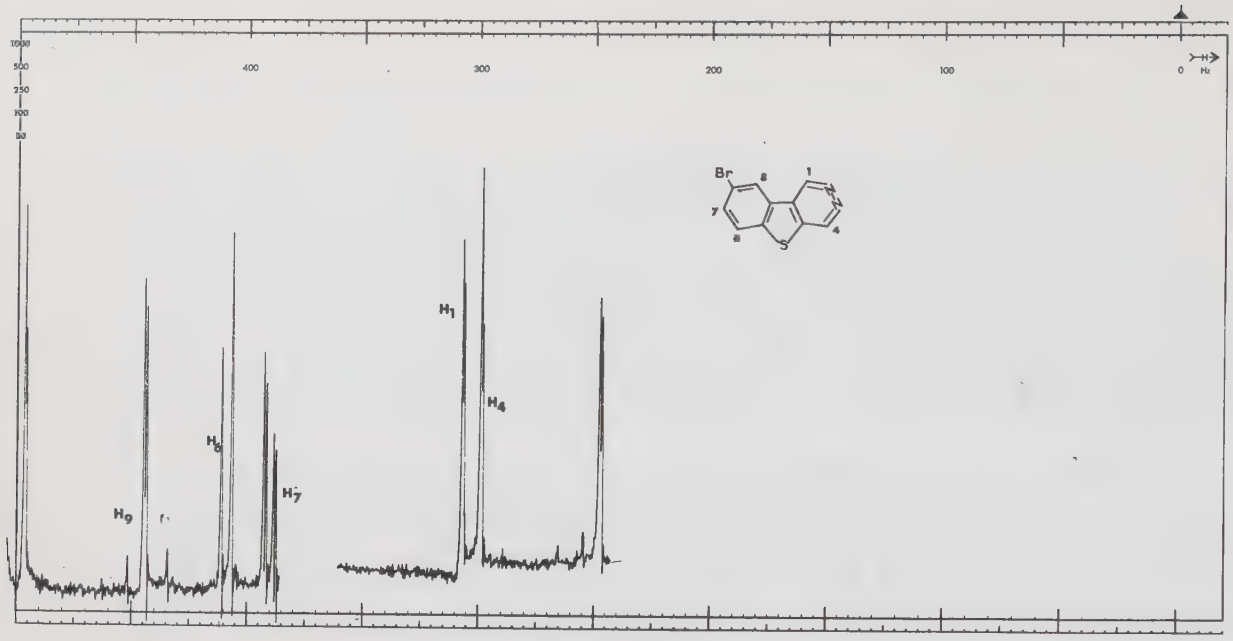


Figure 22

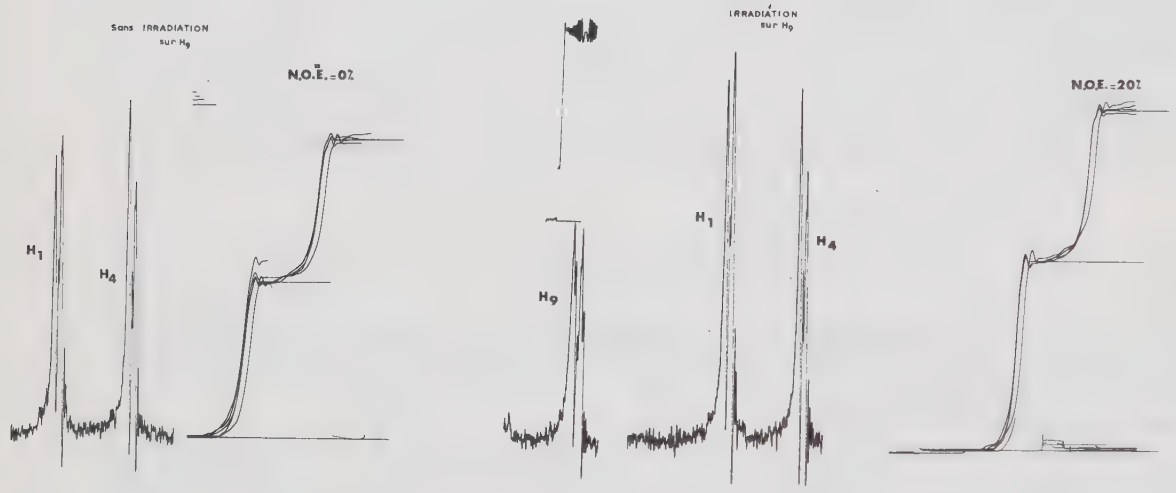


Figure 23

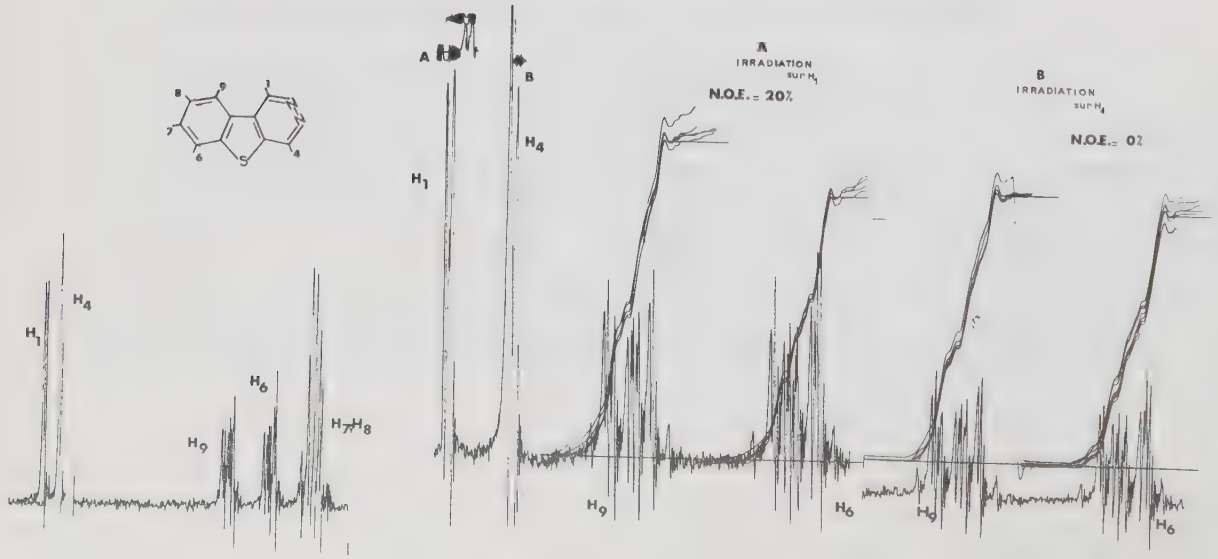


Figure 24

β) Monobromobenzothiénopyridazine (figure 22)

Le spectre de ce composé effectué dans des conditions identiques aux précédentes montre les protons diaziniques à des champs voisins de ceux trouvés dans l'hétérocycle fondamental: 10,18 ppm et 10,03 ppm . Pour les protons benzéniques on trouve 3 signaux situés

à 6,82 ppm avec deux couplages de valeur caractéristiques J = 8,4 Hz (couplage ortho) et J' = 2 Hz (couplage méta) ;

à 7,20 ppm avec J = 8,4 Hz (couplage ortho) et J'' = 0,6 Hz (couplage para) ;

à 8,94 ppm avec J' = 2 Hz (couplage méta) et J'' = 0,6 Hz (couplage para) .

Comme nous venons de le voir au paragraphe précédent, sur le spectre de RMN de ce même composé effectué à 60 M Hz l'existence de ces couplages indique de façon certaine que la substitution ne peut s'être faite qu'en 7 ou en 8 . La distinction entre ces deux positions de substitution est immédiate par l'emploi de l'effet Overhauser. En effet l'irradiation du pic situé à 8,94 ppm et possédant les couplages méta et para provoque un effet Overhauser de 20 % sur le signal à 10,18 ppm (proton H_1) (fig 23). Ce signal correspond donc au proton H_1 et par conséquent la substitution s'est faite en 8 . En effet si l'atome de brome se trouvait en position 7 le proton H_2 qui provoque l'effet Overhauser aurait possédé un couplage ortho et un couplage para. La structure du produit de bromation de la benzo thiénopyridazine est donc celle de la bromo-8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine .

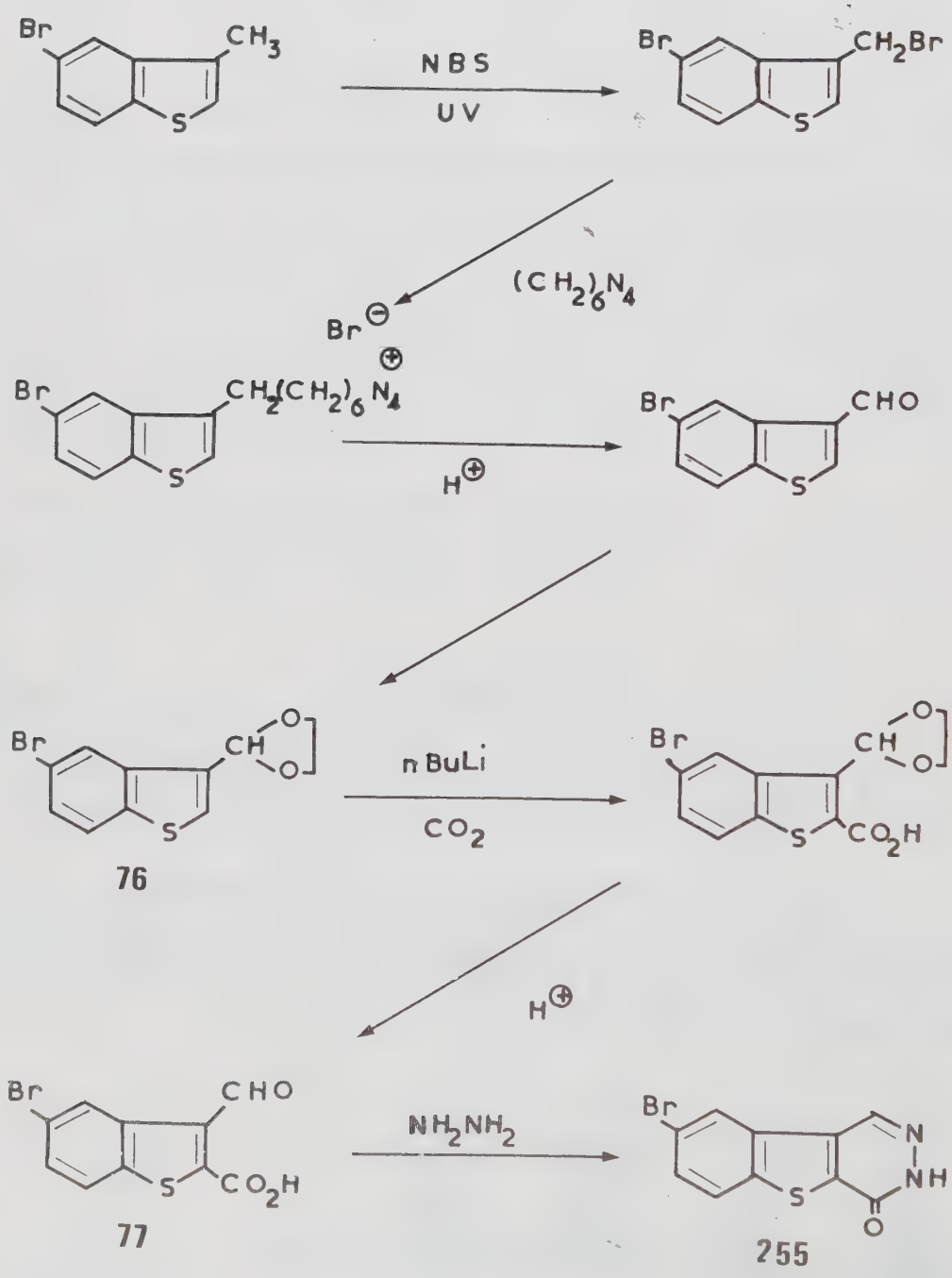
On peut remarquer que cette méthode permet de déterminer la position de monosubstitution sur le cycle benzénique de la benzothiénopyridazine quelque soit la situation du substituant. De plus il est possible de déterminer la position de disubstitution dans presque tous les cas.

γ) Evaluation de la distance séparant les protons 1 et 9

Bell et Saunders (81) ont montré qu'il existait une relation linéaire entre le pourcentage d'effet Overhauser observé et la distance séparant les sites responsables de cet effet. Toutefois ces expériences nécessitent des solutions parfaitement dégazées dans des solvants fluides, ceci afin de minimiser les phénomènes de relaxation intermoléculaire .

Nous avons donc effectué une série d expériences Overhauser sur une solution dégazée de benzothiénopyridazine dans le deutérochloroforme. On observe alors une augmentation de 20 % du signal de H_2 par irradiation du signal de H_1 (figure 24) . La distance calculée d'après cette valeur est d'environ 2,53 A° valeur voisine de celle déterminée géométriquement.

TABLEAU XLIII



c) Synthèse de la bromo-8 oxo-4 benzothiénopyridazine

Parallèlement à l'étude menée en RMN , nous avons préparé cette bromobenzothiénopyridazine par synthèse univoque à partir du méthy-3 bromo-5 benzo (b) thiophène 31 dont la synthèse a été décrite par Chapmann et Coll. (38) .

Ce dérivé méthylé , traité dans les conditions de la réaction de Sommelet, par la N-bromosuccinimide puis par l'hexaméthylène-tétramine, conduit, après hydrolyse en milieu acide, au formyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène . Nous avons ensuite protégé cet aldéhyde par dioxolannation à l'aide de l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique au reflux du benzène. L'acétal cyclique 76 obtenu, métallé en 2 par le n-butyllithium et carbonaté à -20° par l'anhydride carbonique conduit au carboxy-2 formyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène 77 . Cet acide aldéhyde est cyclisé par chauffage au reflux dans le propanol en présence d'un excès d'hydrazine pour obtenir l'oxo-4 dihydro-3,4 bromo-8 benzo (b) thiéno [2,3-d.] pyridazine 255 . Le point de fusion et le spectre IR de ce dérivé sont identiques à ceux de l'oxo bromo benzothiénopyridazine résultant de la bromation directe de l'oxo-4 benzothiénopyridazine (Tableau XLIII) .

Cette dernière preuve nous permet de confirmer d'une manière absolue et définitive les résultats déjà acquis grâce aux études menées en RMN .

2) Structure des dérivés nitrés

Dans cette étude nous avons admis, sans le démontrer, que la nitration s'effectuait sur le même sommet dans la benzothiénopyridazine et dans les oxobenzothiénopyridazines. Cette hypothèse semble logique car nous avons prouvé qu'elle était vérifiée dans le cas de la bromation.

• La détermination de la structure des dérivés nitrés s'est faite grâce à l'étude de leurs spectres de RMN et de ceux de leurs dérivés aminés par comparaison des déplacements chimiques des protons benzéniques avec ceux des protons correspondants dans la benzothiénopyridazine.

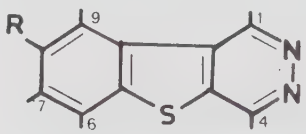
• L'examen du spectre de RMN de la nitrobenzothiénopyridazine montre au niveau du cycle benzénique la présence de trois quadrupiets faisant apparaître trois constantes de couplage ortho, méta et para montrant un système ABX . On peut donc déjà conclure que la nitration s'effectue soit en position 7 soit en position 8 .

• Par l'étude de l'aminobenzothiénopyridazine, il est possible de préciser cette position. En effet, le groupement aminé par son caractère électrodonneur entraine une augmentation de densité électronique sur l'ensemble du cycle benzénique, celle-ci est plus importante en ortho et en para du groupement NH_2 .

En RMN cette propriété se traduit par un blindage des protons de l'homocycle, le masquage le plus sensible ayant lieu au niveau des protons situés en ortho du substituant aminé (Figure 25) .

TABLEAU XLIV

Variation des déplacements chimiques des protons de la benzothiénopyridazine et de l'amino-8 benzothiénopyridazine



N°	R	H_1		H_4		H_6		H_7		H_9		J en Hz
		δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ	δ	Δδ	
9	H	10,18	-0,22	10,06	-0,12	8,25	-0,32	7,75	-0,43	8,63	-0,88	J_{1-4} = 1,41
237	NH_2	9,96		9,96		7,93		7,18		7,75		

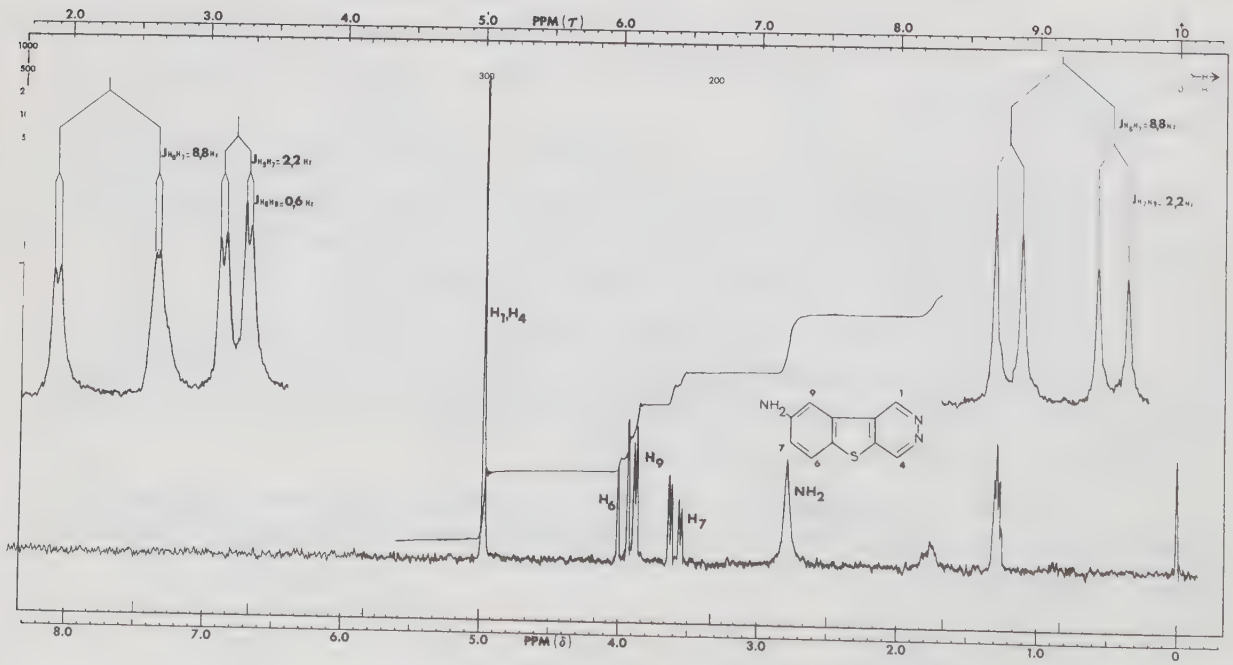


Figure 25

Ce dernier effet nous permet de choisir entre les position 7 et 8 : L'attribution des signaux correspondants aux protons qui subissent le plus fort blindage est possible grâce aux constantes de couplage et aux différences de déplacements chimiques ($\Delta\delta$).

• Le signal à 7,18 ppm est attribué obligatoirement au proton 7 ou au proton 8 du fait des couplages qu'il présente (ortho et méta). Par rapport à la benzothiénopyridazine le blindage de ce proton est de 0,43 ppm.

• Les signaux à 7,75 et 7,93 ppm représentent respectivement :
- soit les protons H_6 et H_9 dans le cas d'une substitution en 7,
- soit les protons H_9 et H_6 dans le cas d'une substitution en 8.

Dans le première hypothèse :

- H_6 subit un blindage de 0,5 ppm et H_9 de 0,70 ppm ce qui est contraire au principe de départ. En effet, le blindage serait plus important en méta qu'en ortho du groupement aminé.

Dans la seconde hypothèse :

- H_9 subit un blindage de 0,88 ppm et H_6 de 0,32 ppm.

Cette dernière attribution est conforme à la théorie : les deux protons 7 et 9 en ortho du groupement aminé situé en position 8 sont les plus blindés ($\Delta\delta\ H_7 = 0,43$ ppm et $\Delta\delta\ H_9 = 0,88$ ppm), le proton H_6 subit la plus faible influence ($\Delta\delta\ H_6 = 0,32$ ppm).

Ceci nous permet donc de conclure que la substitution s'effectue en 8 dans le cas de la nitration, ce que nous confirmerons d'ailleurs dans le paragraphe suivant par la détermination de la structure de la dinitrobenzothiénopyridazine.

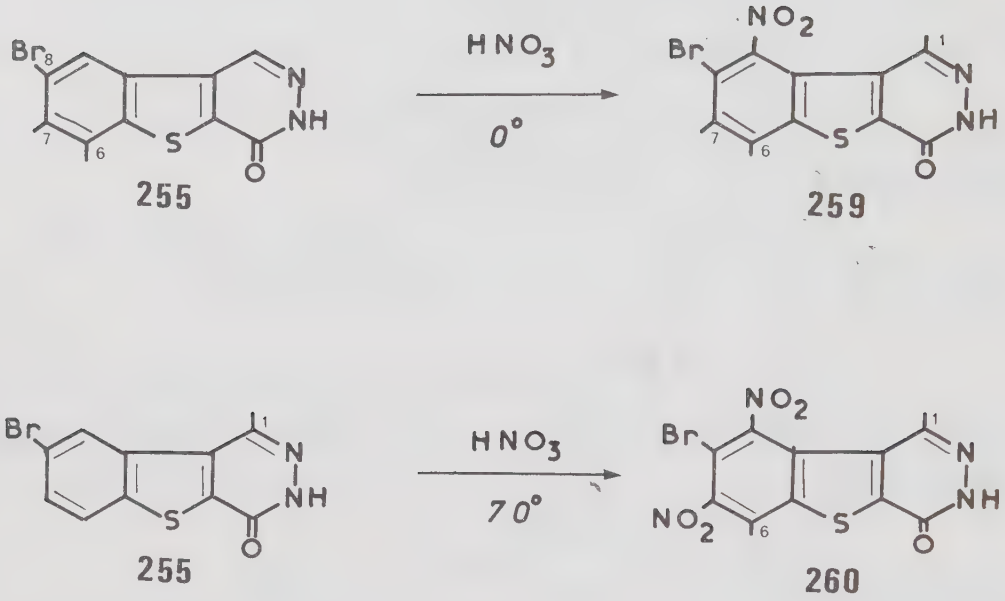
III - SYNTHESE ET ETUDE DES DERIVES DISUBSTITUES SUR L'HOMOCYCLE.

1) Préparation des dérivés disubstitués.

Nous avons préparé la dinitrobenzothiénopyridazine par action de l'acide nitrique fumant sur la benzothiénopyridazine dissoute dans l'acide sulfurique concentré. L'addition de l'acide nitrique fumant est effectuée à 0° puis le mélange est chauffé à 70° pendant 1 h. Nous avons utilisé cette méthode pour la préparation des dinitro oxo-1 et dinitro oxo-4 benzothiénopyridazines 241 et 250. Ces deux derniers composés ont été transformés en dinitro chloro-1 et dinitro chloro-4 benzothiénopyridazines 242 et 252 par chlorodeshydroxylation à l'aide de l'oxychlorure de phosphore.

A partir de la bromo-8 oxo-4 benzothiénopyridazine nous avons préparé une mononitrobromooxobenzothiénopyridazine 259 par action de l'acide nitrique fumant à froid et une dinitrobromooxobenzothiénopyridazine par action du même réactif à 70°.

TABLEAU XLV



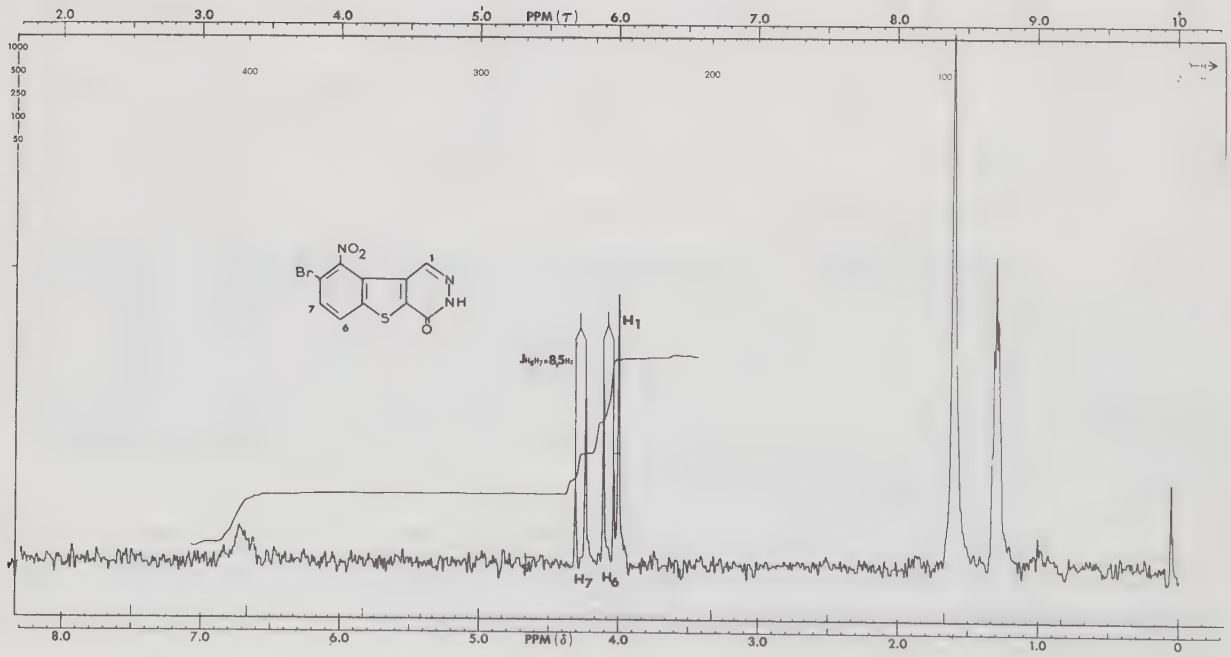


Figure 26

2) Détermination de la structure.

Les spectres de RMN de ces composés ont tous été effectués dans l'acide trifluoroacétique étant donné leur très faible solubilité, de ce fait, l'éventualité d'une protonation sur l'un des azotes de la pyridazine n'est pas à exclure. Cependant les résultats acquis grâce à ces spectres sont concordants et nous avons jugé bon de les inclure dans cet exposé.

a) Structure des dérivés bromés et nitrés.

La structure des bromonitrobenzothiénopyridazones a été résolue très facilement par la seule étude des spectres de RMN.

La mononitrobromobenzothiénopyridazone 259 a un spectre de RMN qui montre la présence de deux doublets à 8,48 et 8,03 ppm attribuables aux protons benzéniques et d'un singulet à 7,88 ppm attribuable au proton pyridazinique, de plus on relève une constante de couplage ortho entre les protons benzéniques qui est égale à 8,5 Hz. Cette constatation nous permet d'affirmer que la nitration s'est effectuée en position 9 (Figure 26).

Il faut remarquer que les protons benzéniques H_8 et H_7 sont assez fortement déblindés, ceci est dû au fort effet électroattracteur du groupement nitré. Par contre, on constate un blindage important du proton diazinique H_1 ; on peut expliquer ce déplacement vers les champs forts par la très faible distance séparant le groupement nitré de cet hydrogène, et par leur absence de coplanéité.

La dinitrobromobenzothiénopyridazone 260 a un spectre de RMN qui présente 2 singulets situés à 8,14 ppm et 9,38 ppm. Nous avons attribué le signal à 9,38 ppm au proton H_6 pour deux raisons :

- Nous avons admis que l'introduction des deux groupements nitrés se faisait en ortho du brome en position 8 par suite de son effet ortho directeur ce qui implique que seul H_6 est libre.

- Le déblindage intense que subit ce proton est dû à la conjugaison des effets électroattracteur des groupements nitrés.

Le signal à 8,14 ppm est attribué au proton diazinique qui présente un blindage par rapport à l'oxobenzothiénopyridazine correspondante pour la même raison que précedemment.

b) Structure des dérivés dinitrés.

La structure des dérivés dinitrés a été plus délicate à établir. En effet, il nous a fallu poser un certain nombre de postulats.

Au cours du Chapitre II, nous avons vu que les sites préférentiels pour les substitutions électrophiles étaient les positions 6 et 8.

- Nous avons admis d'autre part que les attaques se faisaient au même endroit dans la benzothiénopyridazine et dans les oxobenzothiénopyridazines. De ce fait,

notre étude a porté uniquement sur la dinitrobenzothiénopyridazine.

A partir de ces éléments l'étude du spectre de RMN de ce dérivé révèle 4 signaux distincts (figure 27) .

- 2 doublets à 10,24 ppm et 9,85 ppm montrant une constante de couplage de 1 Hz . Ces deux signaux sont attribuables aux 2 protons diaziniques.

- 2 doublets à 9,60 ppm et 9,27 ppm montrant une constante de couplage de 1,95 Hz , cette valeur proche d'une constante méta nous fait attribuer ces signaux aux 2 protons benzéniques.

Donc il est déjà possible de dire que les deux groupements sont soit en 6 et 8 , soit en 7 et 9 .

Par suite de l'effet électroattracteur intense de groupements nitro on constate un déblindage de l'ensemble des protons. Or nous avons vu dans le cas précédent que le proton H_1 était fortement blindé par suite de l'effet du groupement nitré placé en 9 .

Cette constatation nous permet donc de conclure que dans la dinitrobenzothiénopyridazine l'attaque s'effectue sur les positions 6 et 8 . Ce résultat était prévisible par suite de l'effet méta directeur du premier groupement nitré introduit.

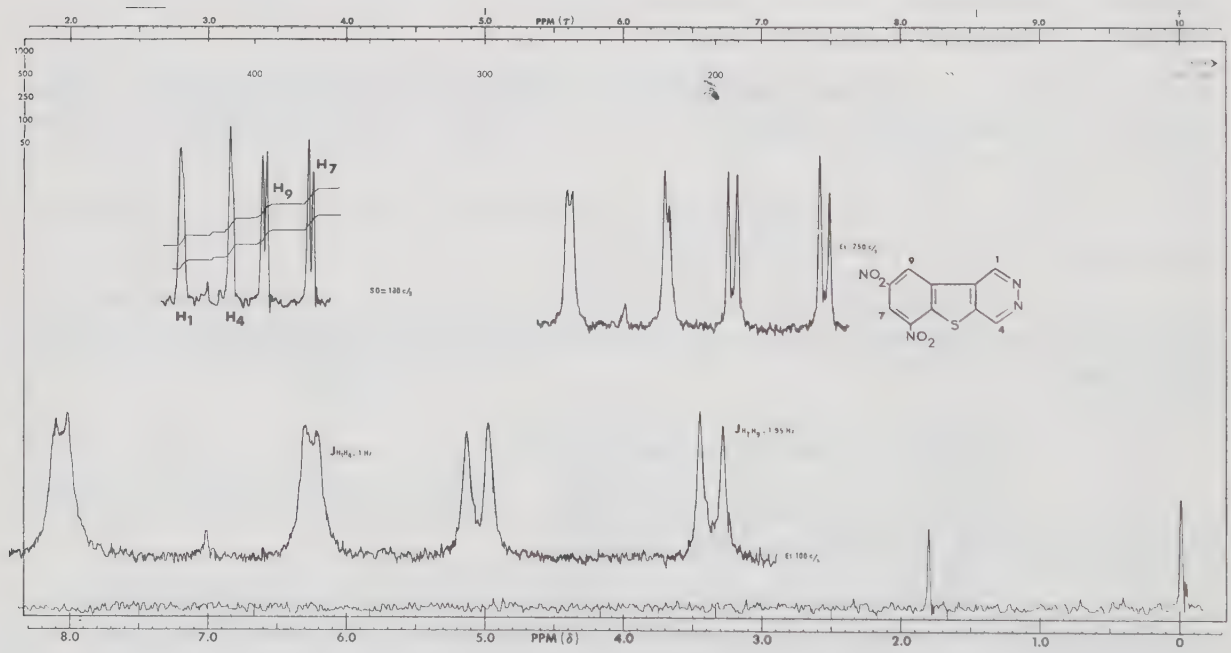


Figure 27

PARTIE EXPERIMENTALE

- Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne
- Les spectres IR sont faits en KBr ou dans le Nujol sur Unicam SP 100 , sur Perkin Elmer 337 ou sur Perkin Elmer 221.
- Les spectres de RMN ont été mesurés sur un appareil Varian A 60 . Les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.
- Les réactions faisant intervenir les organolithiens sont faites sous azote dans l'éther diéthylique anhydre.

1 — DERIVES BENZO (b) THIOPHENIQUES .

Diformyl - 2,3 benzo (b) thiophène **66**

Méthode A

Une solution de n-butyllithium est préparée par addition d'une solution de 47 g (0,341 mole) de bromure de n-butyle dans 100 cm^3 d'éther à une suspension de 4,8 g de lithium (0,69 at.) dans 50 cm^3 d'éther, la température étant maintenue entre 0° et 5° . On ajoute sous agitation une solution de 24,5 g de bromo-3 benzo (b) thiophène (0,115 mole) dans 60 cm^3 d'éther, en maintenant la température entre −25° et −30° . On agite pendant 30 mn à cette température puis on ajoute sous agitation une solution de 22 g de N,N-diméthylformamide (0,30 mole) dans 100 cm^3 d'éther et on agite pendant 15 h à −20° . On hydrolyse en versant dans 400 g de glace pilée puis en acidifiant avec une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10 % . Le précipité qui est le dialdéhyde brut est essoré et séché. La phase éthérée est décantée et évaporée à sec. Le résidu est dissous dans l'éthanol à 96° qui est concentré jusqu'à début de cristallisation. On réunit au précipité précédent et recristallise dans l'éthanol à 96° .

Cristaux jaunes, F = 112° , soluble dans le chloroforme et le méthanol, sublimable à 170° sous 0,05 mm. p = 15 g (0,079 mole) . Rdt = 65 % .

Analyse : $C_{10}H_6O_2S$

Calc. %	:	C	63,14	H 3,18
Tr	:		63,41	3,26

Spectre IR (KBr) : Bande CO à 1650 cm^{-1},
Bandes à 1340, 1185, 1065, 1045, 755 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_5 et H_6 = 7,63 ppm (m) ; H_7 = 8,12 ppm (m) ; H_4 = 8,61 ppm (m) ; CHO à 10,81 ppm (s) et 10,86 ppm (s).

Méthode B

A une solution de n-butyllithium dans 150 cm^3 d'éther éthylique préparée à partir de 3,4 g de lithium (0,49 at) et de 34 g (0,248 mole) de bromure de n-butyle, on ajoute à la température de -30° une solution de 24 g (0,082 mole) de dibromo-2, 3 benzo (b) thiophène dans 60 cm^3 d'éther. Après agitation pendant 1 h à -30°, on verse goutte à goutte une solution de 18 g (0,206 mole) de N, N-diméthylformamide dans 100 cm^3 d'éther. On laisse le mélange revenir à la température ordinaire puis on chauffe au reflux pendant 1 h. On hydrolyse en versant sur de la glace et en acidifiant avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. Le précipité est essoré et séché ; p = 19,4 g, F = 110° ; c'est un mélange de diformyl-2,3 benzo (b) thiophène et de bromo-3 formyl-2 benzo (b) thiophène qui est séparé par recristallisation fractionnée dans l'éther diéthylique dans lequel le bromoaldéhyde est moins soluble.

Bromo-3 formyl-2 benzo (b) thiophène **40**

p = 3,9 g (0,016 mole) ; Rdt = 25 %

Spectre IR (nujol) : Bande CO à 1670 cm^{-1}, bandes à 1305, 1250, 1200, 920, 810, 790 et 765 cm^{-1}.

Diformyl-2,3 benzo (b) thiophène **66**

p = 4,5 g (0,024 mole) ; Rdt = 30 %.

Le spectre IR et le *spectre de RMN* sont identiques à celui du dialdéhyde obtenu par la méthode A.

β - *Bromo α- benzo (b) thiényl-2 dioxolanne-1,3* **54**

Une solution de 55 g (0,228 mole) de formyl-2 bromo-3 benzo (b) thiophène et de 13 cm^3 (0,23 mole) d'éthylène glycol dans 300 cm^3 de benzène est chauffée au reflux pendant 6h avec entrainement azéotropique en présence de quelques cristaux d'acide p-toluène sulfonique. Après évaporation à sec sous vide, on dissout le résidu dans 100 cm^3 de chloroforme et lave la phase organique avec 150 cm^3 d'eau. On sèche sur sulfate disodique anhydre et évapore sous vide. Le résidu est rectifié sous vide. Huile jaune pâle, E_1 = 175° - 177°, soluble dans l'éther diéthylique, l'acétone et le méthanol ; p = 60 g (0,212 mole) Rdt = 90 %.

Analyse $C_{11}H_9BrO_2S$

Calc % :	C 46,32	H 3,18	Br 28,02	S 11,24
Tr :	46,47	3,08	28,34	11,17

Spectre IR (KBr) : Bandes à 2940, 2880, 1700, 1660, 1355, 1190, 1150, 1080, 1055, 935, 745 et 720 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : CH_2 = 4,27 (t) et 4,25 ppm (t) ; CH = 6,26 ppm (s) ; H_5 et H_6 = 7,28 ppm (m) ; H_4 et H_7 = 7,66 ppm (m).

Formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène 55

A une solution de n-butyllithium dans 200 cm^3 d'éther préparée à partir de 4,55 g (0,655 at.) de lithium et de 45,5 g (0,330 mole) de bromure de n-butyle puis refroidie à −60°, on ajoute sous agitation une solution de 60 g (0,212 mole) de β-bromo α benzo (b) thiényl-2 dioxolanne-1,3 dans 200 cm^3 d'éther et on agite pendant 1 h à cette température. On verse ensuite dans un mélange de 100 g de neige carbonique et de 100 cm^3 d'éther. Après 2 h de contact, on hydrolyse en versant dans 250 cm^3 d'eau. On acidifie la phase aqueuse par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. On essore le précipité et on le chauffe pendant 10 mn dans un mélange porté à l'ébullition en vase ouvert de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique, 10 N de 100 cm^3 d'eau et de 150 cm^3 d'acétone. Après refroidissement, le précipité est essoré et séché. On purifie par recristallisation dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 225° soluble dans l'éthanol et le méthanol. p = 35 g (0,192 mole) ; Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_6O_3S$

Calc. % :	C 58,26	H 2,93	S 15,52	
Tr :	58,32	2,87	15,27	

Spectre IR (nujol) : bande CO très intense à 1670 cm^{-1}, bandes à 1595, 1505, 1335, 1280, 1240, 1200, 1160, 1065, 790 et 750 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) H_5 et H_6 = 7,63 ppm (m) ; H_7 = 8,10 ppm (m) ; H_4 = 8,57 ppm (m) ; CHO = 10,73 ppm (s).

Formyl-2 carbométhoxy-3 benzo (b) thiophène 74

On ajoute par petites fractions et sous agitation 1 g (0,0049 mole) de formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène à une solution de 0,5 g (0,012 mole) de diazométhane dans 20 cm^3 d'éther maintenue entre 0° et 5°. Après 1 h de contact, on filtre la solution et concentre à sec sous vide. Le résidu est traité par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. On essore, sèche, et recristallise l'insoluble dans l'éther. Cristaux jaunes, p = 1 g (0,0045 mole) Rdt = 90 % F = 100° sublimable à 80° sous 0,015 mm.

Analyse : $C_{11}H_8O_3S$

Calc. %	:	C 60,00	H 3,66	S 14,53
Tr.	:	60,09	3,73	14,54

Spectre IR (nujol) Bandes CO à 1720 et 1670 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 3,97 ppm ; H_5 et H_6 = 7,37 ppm (m) H_7 = 7,71 ppm (m) ; H_9 = 8,35 ppm (m) ; CHO = 10,62 ppm (s).

β-Benzo (b) thiényl-2 dioxolanne-1,3 **69**

Une solution de 31,2 g (0,194 mole) de formyl-3 benzo (b) thiophène et de 11,5 cm^3 (0,206 mole) d'éthylène glycol dans 200 cm^3 de benzène est chauffée au reflux pendant 6 h avec entrainement azéotropique en présence de quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique. Après évaporation à sec sous vide, on dissout le résidu dans 100 cm^3 de chloroforme et lave la phase organique avec 150 cm^3 d'eau. On sèche sur sulfate disodique anhydre et évapore sous vide. Le résidu est rectifié sous vide. Huile jaune clair, $E_{0,7}$ = 140° - 142°, soluble dans l'éther diéthylique et l'acétone. p = 33 g (0,161 mole) ; Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{11}H_{10}O_2S$

Calc. %	:	C 64,07	H 4,89	S 15,52
Tr	:	64,30	4,90	15,45

Spectre IR (KBr) Bandes à 2935, 2890, 1660, 1450, 1090, 1060, 1040, 1025, 850, 750, 725 et 720 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) CH_2 = 3,93 ppm (m) ; CH = 6,11 ppm (s) ; H_5 et H_6 = 7,39 ppm (m) ; H_2 = 7,75 ppm (s) ; H_4 et H_7 = 7,89 ppm (m).

Carboxy-2 formyl-3 benzo (b) thiophène **71**

A une solution de n-butyllithium dans 150 cm^3 d'éther préparée à partir de 1,5 g (0,216 at) de lithium et de 15 g (0,110 mole) de bromure de n-butyle puis refroidie à -35° on ajoute sous agitation une solution de 15 g (0,073 mole) de β-benzo (b) thiényl-2 dioxolanne-1,3 dans 50 cm^3 d'éther et on agite pendant 1 h 30 à cette température. On verse ensuite dans un mélange de 50 g de neige carbonique et de 50 cm^3 d'éther. Après 1 h de contact, on hydrolyse en versant dans 100 cm^3 d'eau, on essore le précipité qui se forme, et la phase aqueuse est lavée deux fois à l'éther. On réunit le précipité et la phase aqueuse et on acidifie avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % en agitant fortement pendant

3h . Après 12h de repos on essore le précipité formé. On purifie par recristallisation dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 251° , soluble dans l'acide acétique, sublimable à 200° sous 0,05 mm. p = 11,5 g (0,056 mole) Rdt = 75 % .

Analyse . $C_{10}H_6O_3S$

Calc. % :	C	58,26	H	2,93	S 15,52
Tr :		58,26		2,92	15,67

Spectre IR (KBr) Bande CO à 1660 cm^{-1} , bandes à 1500, 1395, 1260, 1240, 1135, 1105, 865 et 750 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) H_5 et H_6 = 7,62 ppm (m) ; H_7 = 8,13 ppm (m) ; H_4 = 8,66 ppm (m) ; CHO = 10,83 ppm (s) ; COOH = 12,37 ppm

Formyl-3 carbométhoxy-2 benzo (b) thiophène **75**

On ajoute par petites fractions et sous agitation 1 g (0,0049 mole) de formyl-3 carboxy-2 benzo (b) thiophène à une solution de 0,5 g (0,012 mole) de diazométhane dans 50 cm^3 d'éther maintenue entre 0° et + 5° C . Après 1h de contact, on filtre la solution, lave avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et concentre à sec sous vide. On distille le résidu. $E_{0,05}$ = 190° . Huile jaune, p = 1 g (0,0045 mole) Rdt = 90 % .

Analyse : $C_{11}H_8O_3S$

Calc. % :	C	60,00	H	3,66	S 14,53
Tr :		60,22		3,88	14,83

Spectre IR (KBr) , Bandes CO à 1710 et 1660 cm^{-1} , bandes à 1505, 1345,1260, 1220, 1100, 765, 750 et 730 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : CH_3 = 3,92 ppm (s) ; H_5 et H_6 = 7,40 ppm (m) ; H_7 = 7,68 ppm (m) ; H_4 = 8,60 ppm (m) ; CHO = 10,75 ppm (s) .

Dicarboxy-2,3 benzo (b) thiophène **45**

Méthode A .

Une solution de n-butyllithium dans 150 cm^3 d'éther est préparée à partir de 4,11 g (0,59 at) de lithium et de 41,1 g (0,3 mole) de bromure de n-butyle puis refroidie à -30° . On ajoute sous agitation 29,2 g (0,1 mole) de dibromo-2,3 benzo (b) thiophène dissous dans 60 cm^3 d'éther et on agite pendant 1h à cette température. On verse ensuite

dans un mélange de 100 g de neige carbonique et de 100 cm^3 d'éther. Après 1 h de contact, on hydrolyse en versant dans 200 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est séparée et extraite à l'éther puis acidifiée par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. On essore et sèche le précipité formé. Cristaux blancs, cristallisable dans l'acide acétique, F 265° , Litt. (54) F = 250° , p = 17,9 g (0,0805 mole) . Rdt = 80 % .

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1685 cm^{-1}

Méthode B

A une solution d'oxyde d'argent préparée à partir de 1,53 g (0,009 mole) de nitrate d'argent dissous dans 4 cm^3 d'eau et de 0,72 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 2,5 cm^3 d'eau, on ajoute une solution de sel sodique du formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène obtenue à partir de 1 g (0,0048 mole) de formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène et de 0,41 g (0,01 mole) d'hydroxyde de sodium dans 2 cm^3 d'eau. Après 5 mn d'agitation violente, on filtre et lave le précipité à l'eau bouillante. Les eaux de filtration sont acidifiées par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % . Le précipité est essoré et séché. On purifie par recristallisation dans l'acide acétique.

Cristaux blancs, F = 265° , p = 0,87 g (0,0039 mole) . Rdt = 80 % .

Le spectre IR est identique à celui du diacide obtenu par la méthode A .

Acétyl-3 benzo (b) thiophène 68

A une solution de n-butyllithium dans 140 cm^3 d'éther préparée à partir de 2,8 g (0,403 at) de lithium et de 28 g (0,202 mole) de bromure de n-butyle puis refroidie à -60° C , on ajoute sous agitation une solution de 40 g (0,188 mole) de bromo-3 benzo (b) thiophène dans 70 cm^3 d'éther et on agite pendant 1 h à cette température. On ajoute une solution de 16,6 g (0,190 mole) de N,N-diméthylacétamide dans 100 cm^3 d'éther et on agite pendant 7 h à -60° . On laisse ensuite remonter progressivement la température à -5° et on agite 10 mn à cette température puis on hydrolyse en versant dans 300 g de glace pilée et en acidifiant avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % . La phase éthérée est décantée et la phase aqueuse est lavée à l'éther ; toutes les phases organiques sont réunies et séchées puis évaporées à sec sous vide. Le résidu est dissous dans de l'hexane qui est concentré jusqu'à début de cristallisation. On purifie par recristallisation dans l'hexane. Cristaux blancs, F = 65° ; Litt. (53) F = 64° , sublimable à 60° sous 0,05 mm , p = 14,7 g (0,083 mole) . Rdt = 45 % .

Acétyl-2 benzo (b) thiophène 53

A une solution de n-butyllithium préparée à partir de 7 g (1,01 at) de lithium et de 70 g (0,51 mole) de bromure de n-butyle et maintenue à 15° C , on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 45 g (0,35 mole) de benzo (b) thiophène dans 100 cm^3 d'éther. Après la fin de l'addition on porte au reflux pendant 1 h et on laisse revenir à température ambiante. On ajoute goutte à goutte une solution de 30,4 g (0,35 mole) de N,N-diméthylacétamide dans 50 cm^3 d'éther et on porte au reflux pendant 2 h . On hydrolyse en versant sur 200 g de glace pilée et en acidifiant par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % . On extrait la solution à l'éther, sèche sur sulfate disodique anhydre et évapore à sec sous vide. On distille le résidu. Cristaux blancs, E 27 mm = 190° , sublimable à 90° sous 0,05 mm. p = 25 g (0,142 mole) . Rdt = 40 % .

Spectre IR (nujol) : bande CH à 3070 cm^{-1} , bande CO à 1660 cm^{-1} , bandes à 1515, 1365, 1275, 1250, 1075, 1025, 925, 840, 760 et 750 cm^{-1} .

α - formyl β - benzo (b) thiényl-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 72

A une solution de n-butyllithium préparée à partir de 0,69 g (0,1 at) de lithium et de 6,9 g (0,05 mole) de bromure de n-butyle et refroidie à -35° , on ajoute sous agitation une solution de 6 g (0,029 mole) de β-benzo (b) thiényl-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 dans 30 cm^3 d'éther et on laisse en contact 1 h à cette température. On ajoute sous agitation à -35° une solution de 13,8 g de N,N-diméthylformamide (0,189 mole) dans 50 cm^3 d'éther puis on laisse remonter la température à 0° et on porte au reflux pendant 1 h . On hydrolyse en versant dans 100 cm^3 d'eau et en acidifiant par une solution d'acide chlorhydrique diluée à 10 % . On extrait la solution au chloroforme et on évapore à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'hexane. Cristaux blancs, F 104° , p = 6,7 g (0,0198 mole) . Rdt = 90 % sublimable à 110° sous 0,05 mm, soluble dans le méthanol et l'acétone.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_3S$

Calc. %	:	C 62,90	H 4,87	S 12,76
Tr	:	62,60	4,92	12,78

Spectre IR (KBr) : bandes à 2970, 2900, 2880, 1655 (C = O) , 1505, 1370, 1180, 1150, 1110, 1030, 1015, 940, 765 et 730 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : CH_3 = 1,89 ppm (s) ; CH_2 = 4,03 ppm (m) ; H_5 et H_6 = 7,44 ppm (m) ; H_7 = 7,82 ppm (m) ; H_4 = 8,41 ppm (m) ; CHO = 10,78 ppm (s) .

Formy-2 acétyl-3 benzo (b) thiophène **73**

A une solution de 1 g (0,0041 mole) de dérivé **72** dans 15 cm^3 d'acétone portée à ébullition, on ajoute 2 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 2N . On concentre à demi volume et on laisse refroidir ; le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 112° , soluble dans le chloroforme, sublimable à 100° sous 0,005 mm, p = 0,79 g (0,0039 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{11}H_8O_2S$

Calc. %	:	C 64,70	H 3,95	S 15,65
Tr	:	64,76	4,15	15,65

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1670 cm^{-1} , bandes à 1190, 1155, 1030, 1020, 950, 890, 770 et 735 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 2,82 ppm (s) ; H_5 et H_6 = 7,62 ppm (m) ; H_4 et H_7 = 8,14 ppm (m) ; CHO = 10,20 ppm (s) .

N,N-diéthylamide de l'acide formyl-3 benzo (b) thiénylglyoxylique-2 **70**

A une solution de n-butyllithium dans 40 cm^3 d'éther préparée à partir de 0,5 g (0,072 at) de lithium et de 5 g (0,036 mole) de bromure de n-butyle puis refroidie à −30° on ajoute sous agitation une solution de 5,1 g (0,025 mole) de β-benzo (b) thiényl-2 dioxolanne-1,3 dans 30 cm^3 d'éther et on agite pendant 15 mn. On ajoute ensuite à cette température une solution de 5 g (0,0295 mole) de N,N-diéthyloxamate d'éthyle et on maintient à −30° pendant 1 h . On laisse ensuite remonter à 0° en 1 h et on maintient à cette température pendant 2 h . On hydrolyse en versant sur 100 g de glace pilée, on acidifie et extrait à l'éther. On concentre la solution à sec sous vide et on recristallise dans l'éther. Cristaux jaunes, F = 96° , sublimable à 180° sous 0,05 mm, p = 4,1 g (0,0145 mole), Rdt = 59 % .

Analyse : $C_{15}H_{15}NO_3S$

Calc. %	:	C 62,28	H 5,23	N 4,84	S 11,06
Tr	:	62,13	5,19	4,67	11,21

Spectre IR (KBr) : Bandes CO à 1665 et 1635 cm^{-1} ; bandes à 2970, 2930, 1770, 1495, 1375, 1195, 1140, 1065, 1060, 750 et 725 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO.) : CH_3 = 1,22 ppm (deux T) ; CH_2 = 3,48 ppm (deux Q) ; H_5 et H_6 = 7,62 ppm (m) ; H_7 = 8,30 ppm (m) ; H_4 = 8,54 ppm (m) ; CHO = 10,54 ppm (s) .

N,N - diéthylamide de l'acide formyl-2 benzo (b) thiénylglyoxylique-3 **56**

A une solution de n-butyllithium dans 80 cm^3 d'éther préparée à partir de 0,76 g (0,11 at) de lithium et de 7,6 g (0,055 mole) de bromure de n-butyle refroidie à -50° on ajoute sous agitation une solution de 10 g (0,035 mole) de β-bromo α-benzo (b) thiényl-2 dioxolanne-1,3 dans 50 cm^3 d'éther puis on verse immédiatement 7,2 g (0,042 mole) de N,N-diéthyloxamate d'éthyle dans 15 cm^3 d'éther et on laisse en contact pendant 2 h à cette température. On maintient ensuite pendant 2 h à -30° puis on hydrolyse en versant sur 150 g de glace pilée. On acidifie, extrait à l'éther et concentre à sec sous vide. Le résidu est repris dans 30 cm^3 d'acétone, acidifié par 100 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % puis est porté au reflux pendant 10 mn. Après refroidissement, on extrait à l'éther et concentre à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans le benzène. Cristaux jaunes, F = 92° , sublimable à 150° sous 0,05 mn . p = 7 g (0,023 mole) . Rdt = 70 % .

Analyse : $C_{15}H_{15}NO_3S$

Calc. %	:	C	62,28	H	5,23	N	4,84	S	11,06
Tr	:		62,27		5,43		4,77		10,98

Spectre IR (KBr) : Bandes CO à 1665 et 1625 cm^{-1} , bandes à 2970 , 2930, 1770, 1500, 1450, 1360, 1260, 1195, 1095, 740 et 720 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : CH_3 = 1,25 ppm (deux t) ; CH_2 = 3,56 ppm (deux Q) ; H_5 et H_6 = 7,75 ppm (m) ; H_4 et H_7 = 8,09 ppm (m) ; CHO = 10,65 ppm (s) .

Tribromo-2,3,5 benzo (b) thiophène **49**

A une solution de 5 g (0,0234 mole) de bromo-5 benzo (b) thiophène dans 25 cm^3 de chloroforme, on ajoute sous agitation une solution de 8 g (0,10 mole) de brome dissous dans 10 cm^3 de chloroforme et on laisse sous agitation à température ordinaire pendant 12 h. Le précipité est essoré, lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. La solution chloroformique est lavée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et évaporée à sec sous vide. Le résidu est réuni au précipité précédent et recristallisé dans le chloroforme. Cristaux blancs, p = 6,5 g (0,0176 mole). Rdt = 74 %. F = 165°, sublimable à 160° sous 0,05 mm, soluble dans le méthanol.

Analyse : $C_8H_3Br_3S$

Calc.	:	C 25,90	H 0,81	Br 64,63	S 8,64
Tr	:	25,87	1,10	64,70	8,64

Spectre IR (KBr) : Bandes à 1565, 1410, 1250, 1230, 980, 855 et 790 cm^{-1}.

Dibromo-3,5 carboxy-2 benzo (b) thiophène **59**

A une solution de n-butyllithium préparée à partir de 0,525 g (0,076 at) de lithium et de 5,25 g (0,038 mole) de bromure de n-butyle dans 70 cm^3 d'éther et refroidie à -60° C. On ajoute une suspension de 3,7 g (0,01 mole) de tribromo-2,3,5 benzo (b) thiophène dans 125 cm^3 d'éther et on laisse agiter 1 h à cette température. On verse le mélange dans une suspension de 100 g de neige carbonique et de 100 cm^3 d'éther et on laisse en contact pendant 2 h. On hydrolyse par addition de 100 cm^3 d'eau, le précipité formé est essoré et remis en suspension dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % pendant 12 h. On essore, sèche, et cristallise dans l'acétone. Cristaux rose, F = 306°, p = 2 g (0,0059 mole). Rdt = 60 %.

Analyse : $C_9H_4Br_2O_2S$

Calc. %	:	C 32,16	H 1,19	Br 47,56	S 9,54
Tr	:	31,99	1,42	47,67	9,90

Spectre IR (KBr) : Bande CO à 1660 cm^{-1}, bandes à 1490, 1240, 1055, 920, 830 et 790 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) H_6 = 7,72 ppm (q) ; H_7 = 7,99 ppm (d) ; H_4 = 8,06 ppm (d) ; COOH = 9,18 ppm ; JH_6H_7 = 8,03 Hz, JH_6H_4 = 2 Hz.

Dibromo-3,5 formy-2 benzo (b) thiophène **60**

A une solution de n-butyllithium préparée à partir de 0,062 g de lithium (0,0089 at) et de 0,6 g (0,0045 mole) de bromure de butyle et refroidie à -20° on ajoute une suspension de 1 g (0,0027 mole) de tribromo-2,3,5 benzo (b) thiophène dans 40 cm^3 d'éther et on agite pendant 3 h à cette température. On verse ensuite goutte à goutte une solution de 0,44 g (0,006 mole) de N,N-diméthylformamide dans 10 cm^3 d'éther et on laisse remonter la température jusqu'à 15°. On porte au reflux pendant 3 h puis on hydrolyse en versant dans 100 cm^3 d'eau froide et en acidifiant par une solution diluée d'acide chlorhydrique à 10 %. La solution est extraite au chloroforme et on évapore la phase organique à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'éther. Cristaux jaunes, F = 195°, sublimable à 170° sous 0,05 mm. p = 0,35 g (0,0011 mole), Rdt = 40 %.

Analyse : $C_9H_4Br_2OS$

Calc. %	:	C	33,92	H	1,25	Br	49,78	S	9,98
Tr	:		34,18		1,11		50,22		9,97

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1660 cm^{-1}, bandes à 1490, 1410, 1365, 1235, 1105, 1035, 870, 785 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) H_6 et H_7 = 7,68 ppm (m) ; H_4 = 8,14 ppm (d) ; CHO = 10,26 ppm (s).

Dibromo-3,6 benzo (b) thiophène **50**

A une solution de 11,4 g (0,053 mole) de bromo-6 benzo (b) thiophène et de 7,2 g (0,088 mole) d'acétate de sodium dans 40 cm^3 de chloroforme on ajoute goutte à goutte une solution de 11,2 g (0,14 mole) de brome dans 20 cm^3 de chloroforme et on laisse en contact sous agitation pendant 2 h 30. La solution est additionnée d'eau et extraite au chloroforme ; on évapore à sec sous vide et recristallise dans le chloroforme. Cristaux blancs, F = 92°, p = 15,8 g (0,052 mole). Rdt = 95 %. Sublimable à 120° sous 0,1 mm soluble dans l'éther.

Analyse : $C_8H_4Br_2S$

Calc. %	:	C	32,90	H	1,38	Br	54,73	S	10,98
Tr	:		32,92		1,35		54,49		10,79

Spectre IR (KBr) : bandes à 1580, 1540, 1440, 1310, 1235, 920, 850, 795 et 760 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : H_2 = 7,35 ppm (s) ; H_4 et H_5 = 7,56 ppm (m) ; H_7 = 7,93 ppm (m).

Tribromo-2,3;6 benzo (b) thiophène 51

A une solution de 5 g (0,0235 mole) de bromo-6 benzo (b) thiophène dans 25 cm^3 de chloroforme on ajoute goutte à goutte une solution de 8 g (0,05 mole) de brome dans 10 cm^3 de chloroforme et on laisse en contact sous agitation pendant 12 h . Le précipité formé est essoré et lavé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 N . La solution chloroformique est lavée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et évaporée à sec sous vide. Le résidu est réuni au précipité précédent et recristallisé dans le chloroforme. Cristaux blancs, F = 132° , p = 8,5 g (0,023 mole) Rdt = 95 % . Sublimable à 140° sous 0,05 mm , soluble dans le méthanol.

Analyse : $C_8H_3Br_3S$

Calc. % :	C	25,90	H	0,81	Br	64,63	S 8,64
Tr :		26,04		0,87		64,85	8,88

Spectre IR (KBr) : bandes à 1575, 1540, 1440, 1285, 1230, 1080, 885, 795 et 725 cm^{-1} .

Spectre de RMN (deutéro pyridine) H_4 et H_5 = 7,57 ppm (s) ; H_7 = 8,00 ppm (s) .

Dibromo-3,6 carboxy-2 benzo (b) thiophène 63

A une solution de N-butyllithium préparée à partir de 0,525 g (0,076 at) de lithium et de 5,25 g (0,038 mole) de bromure de n-butyle et refroidie à -60° on ajoute une suspension de 3,7 g (0,01 mole) de tribromo-2,3,6 benzo (b) thiophène dans 150 cm^3 d'éther et on laisse agiter 1 h à cette température. On verse la solution sur un mélange de 100 g de neige carbonique et de 100 cm^3 d'éther et on laisse en contact pendant 2 h ; on hydrolyse en ajoutant 100 cm^3 d'eau, le précipité est essoré et remis en suspension dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % pendant 12 h ; on essore, sèche et cristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 360° , p = 2,6 g . Rdt = 80 % (0,0077 mole) , soluble dans l'acide acétique.

Analyse : $C_9H_4Br_2O_2S$

Calc. % :	C	32,16	H	1,19	Br	47,56	S 9,54
Tr :		32,10		0,93		47,25	9,33

Spectre IR (KBr) : Bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1500, 1290, 1250, 1100, 900, 805 et 765 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) H_4 et H_5 = 7,80 ppm (m) ; H_7 = 8,47 ppm (q) $J_{H_4 H_7}$ = 0,74 Hz ; $J_{H_5 H_7}$ = 0,43 Hz .

Dibromo-3,6 formyl-2 benzo (b) thiophène **64**

A une solution de n-butyllithium préparée à partir de 0,26 g (0,037 at) de lithium et de 2,6 g de bromure de n-butyle (0,019 mole) dans l'éther, et refroidie à -60° on ajoute sous agitation une suspension de 3,7 g (0,01 mole) de tribromo-2,3,6 benzo (b) thiophène dans 60 cm^3 d'éther et on laisse en contact pendant 1 h à cette température. On ajoute sous agitation une solution de 1 g (0,013 mole) de N,N-diméthylformamide dans 10 cm^3 d'éther à -60° C, on laisse remonter la température jusqu'à 15° et on agite 2 h à cette température. On hydrolyse en ajoutant 100 cm^3 d'eau et en acidifiant par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. On extrait la solution aqueuse au chloroforme et évapore à sec sous vide, le résidu est séché et recristallisé dans un mélange chloroforme-éther (1-1). Cristaux blancs, F = 125°, p = 2,8 g (0,0087 mole). Rdt = 85 %. Soluble dans l'éther.

Analyse : $C_9H_4Br_2OS$

Calc. %	:	C	33,42	H	1,25	Br	49,78	S	9,98
Tr	:		33,70		1,26		49,98		10,16

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : H_5 = 7,52 ppm (q) ; H_4 = 7,75 ppm (q) ; H_7 = 7,97 ppm (q) ; CHO = 10,20 ppm (s) ; $J_{H_4 H_5}$ = 6,94 Hz ; $J_{H_4 H_7}$ = 0,36 Hz ; $J_{H_5 H_7}$ = 1,23 Hz .

(Carboxy-2' bromo-5' benzo (b) thiényl-3')-2 dioxolanne-1,3 **76**

A une solution de n-butyllithium préparée à partir de 0,173 g (0,025 at) de lithium et de 1,73 g (0,012 mole) de bromure de n-butyle et refroidie à -20°, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 1,8 g (0,006 mole) de (bromo-5' benzo (b) thiényl-3')-2 dioxolanne-1,3 et on laisse agiter 1 h à cette température. On fait ensuite barboter dans la solution un courant de gaz carbonique pendant 4 h à -20°. On hydrolyse en versant dans 100 cm^3 d'eau et on acidifie par une solution diluée d'acide chlorhydrique. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = F = 218°, p 1,6 g (0,0056 mole). Rdt = 89 %.

Analyse : $C_{10}H_5O_3SBr$

Calc. % :	C	43,78	H	2,75	Br	24,27	S 9,74
Tr :		43,89		2,95		23,94	9,70

Spectre IR (KBr) : bande CH à 2890 cm^{-1} ; bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1660, 1555, 1520, 1290, 1265, 1120, 1090, 1020 et 795 cm^{-1}.

Carboxy-2 formyl-3 bromo-5 benzo (b) thiophène **77**

On porte à ebullition pendant 15 mn une solution de 1 g (0,003 mole) du dérivé dans 10 cm^3 d'acétone acidifiée par 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. Après refroidissement, on laisse agiter encore 3 h puis on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 270°, p = 0,7 g (0,0024 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_5O_3SBr$

Calc. % :	C	42,12	H	1,76	S	11,24	Br 28,02
Tr :		41,88		1,94		11,10	27,87

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1675 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1400, 1260, 1245, 1125, 885, 805 et 790 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_6 = 7,96 ppm (q) ; H_7 = 8,27 ppm (d) ; H_4 = 8,91 ppm (d) ; CHO 11,02 ppm (s) ; $J_{H_6H_7}$ = 8,95 Hz ; $J_{H_6H_4}$ = 1,75 Hz.

2 – BENZO THIENOPYRIDAZINES.

Benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **9**

Méthode A

A une solution de 9 g (0,047 mole) de diformyl-2,3 benzo (b) thiophène dans 160 cm^3 d'éthanol à 96°, on ajoute 3,75 cm^3 (0,075 mole) d'hydrazine hydratée et on porte au reflux sous agitation. La solution est évaporée à sec sous vide, le résidu est

lavé à l'eau, essoré et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 126° , soluble dans le méthanol et l'acétone, sublimable à 115° sous 0,05 mm. p = 5,3 g (0,028 mole). Rdt = 60 % .

Analyse : $C_{10}H_6N_2S$

Calc. % :	C 64,51	H 3,25	N 15,05	S 17,19
Tr :	64,30	3,43	15,01	17,08

Spectre IR (KBr) : Bandes à 1590, 1505, 1420, 1340, 1310, 1220, 1025, 955, 765, 740, 725 et 625 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : H_7 et H_8 = 7,70 ppm (m) ; H_6 = 7,90 ppm (m) ; H_9 = 8,23 ppm (m) ; H_1 = 9,76 ppm (d) ; H_4 = 9,68 ppm (d) ; $J_{H_1H_4}$ = 1,44 Hz .

(DMSO) : H_7 et H_8 = 7,75 ppm (m) ; H_6 = 8,25 ppm (m) ; H_9 = 8,63 ppm (m) ; H_4 = 10,06 ppm (d) ; H_1 = 10,18 ppm (d) ; $J_{H_1H_4}$ = 1,36 Hz ;

(CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 8,06 ppm (m) ; H_6 = 8,34 ppm (m) ; H_9 = 8,76 ppm (m) ; H_4 = 10,10 ppm (d) ; H_1 = 10,28 ppm (d) ; $J_{H_1H_4}$ = 0,96 Hz .

Méthode B

On chauffe au reflux pendant 2 h en faisant barboter un courant d'oxygène 1 g (0,0042 mole) d hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,2 g (0,0088 at) de sodium et de 50 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement on concentre à sec sous vide, lave le résidu à l'eau et recristallise dans l'éthanol.

Cristaux blancs, F = 126° , p = 0,6 g (0,0032 mole). Rdt = 70 % .

Le *spectre IR* est identique à celui du produit obtenu par la méthode A .

Méthode C

On chauffe au reflux pendant 2 h en faisant barboter un courant d oxygène, 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,2 g (0,0088 at) de sodium et de 50 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement on concentre à sec sous vide, lave le résidu à l'eau et recristallise dans l éthanol. Cristaux blancs, F = 126° , p = 0,5 g (0,0027 mole). Rdt = 65% .

Le *spectre IR* est identique à celui du produit obtenu par la méthode A .

Monoiodométhylate **83** : cristaux jaunes, F = 282° (méthanol)

Analyse : $C_{11}H_9IN_2S$

Calc. % :	C 40,25	H 2,76	I 38,67
Tr :	40,34	2,51	38,99

Spectre IR (nujol) : Bandes à 1600, 1585, 1305, 1240, 1100, 1000, 990, 955 890, 875 et 775 cm^{-1} .

Monochlorhydrate **84** : cristaux blancs, F = 190° (éthanol)

Analyse : $C_{10}H_7ClN_2S$

Calc. % :	C 53,93	H 3,16	Cl 15,92
Tr :	53,68	3,30	15,85

Spectre IR (nujol) : bande NH à 3430 cm^{-1} ; bandes à 1620, 1590, 1340, 1305, 1125, 1035, 800, 770 et 750 cm^{-1} .

Monobromhydrate **85** : cristaux blancs, F = 255° (méthanol)

Analyde : $C_{10}H_7BrN_2S$

Calc. % :	C 44,95	H 2,64	Br 29,91
Tr :	45,20	2,67	29,92

Méthyl-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **82**

Une solution de 0,6 g (0,019 mole) d'hydrazine hydratée dans 5 cm^3 d'éthanol à 96° est ajoutée à une solution de 2 g (0,0098 mole) de formyl-2 acétyl-3 benzo (b) thiophène dans 50 cm^3 d'éthanol à 96° et portée au reflux pendant 2 h . On évapore à sec sous vide et le résidu est cristallisé dans le benzène. Cristaux blancs, F = 184°, soluble dans le méthanol, sublimable à 185° sous 0,05 mm . p = 1,86 (0,0093 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{11}H_8N_2S$

Calc. % :	C 65,99	H 4,03	N 13,99	S 15,98
Tr :	65,85	4,12	13,88	16,25

Spectre IR (KBr) : bandes à 1580, 1505, 1425, 1360, 1235, 1190, 1050, 900, 775 et 745 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 3,17 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,75 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,38 ppm (m) ; H_4 = 9,89 ppm (s).

Monoiodométhylate **86** : cristaux jaunes, F = 300° (méthanol).

Analyse : $C_{12}H_{11}IN_2S$

Calc. % :	C 42,11	H 3,24	I 37,08
Tr :	41,89	3,21	36,93

Spectre IR (KBr) : bandes à 1580, 1510, 1320, 1230, 775 et 740 cm^{-1}.

Monochlorhydrate **87** : cristaux blancs, F = 230° (éthanol).

Analyse : $C_{11}H_9ClN_2S$

Calc. % :	C 55,81	H 3,83	Cl 14,97
Tr :	55,84	3,63	14,83

Spectre IR (KBr) : bande $C=NH^{\oplus}$ à 2580, et 2375 cm^{-1} ; bandes à 1495, 1380, 1305, 1200, 1015, 775 et 740 cm^{-1}.

N-oxyde du benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine-dioxyde-5,5 **88**

A une solution de 1 g (0,0054 mole) de benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acide acétique on ajoute 30 cm^3 d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30 %. On concentre à demi volume et on essore les cristaux formés. On recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 307°, p = 0,09 g (0,0038 mole) Rdt = 72 %.

Analyse : $C_{10}H_6N_2O_3S$

Calc. % :	C 51,29	H 2,58	N 11,96	S 13,66
Tr :	51,12	2,57	11,80	13,56

Spectre IR (nujol) : bandes à 1600, 1325, 1260, 1160, 1000, 785 et 720 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_7, H_8 et H_6 massif à 8,22 ppm et 7,93 ppm ; H_9 = 8,60 ppm (m) ; H_4 = 9,54 ppm (s) ; H_1 = 9.85 ppm (s).

N,N-diéthyl carboxamido-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **80**

On chauffe au reflux pendant 5 h une solution de 1 g (0,0046 mole) du dérivé **70** et de 1 g (0,037 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm^3 de propanol. Après refroidissement, on concentre à sec sous vide, le résidu est cristallisé dans l'éther. Cristaux jaunes, F = 140° , sublimable à 200° sous 0,1 mm , p = 0,6 g (0,0021 mole) . Rdt = 45 % .

Analyse : $C_{15}H_{15}N_3OS$

Calc. % :	C 63,15	H 5,30	N 14,73	S 11,21
Tr :	63,23	5,38	14,71	11,39

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1600 cm^{-1} ; bandes à 2970, 2930, 1510, 1475, 1425, 1200, 1110, 1045, 805, 765 et 735 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 1,28 ppm (deux T) ; CH_2 = 3,66 ppm (q) ; H_7 et H_8 = 7,76 ppm (m) ; H_6 = 8,26 ppm (m) ; H_9 = 8,67 ppm (m) ; H_1 = 10,22 ppm (s) .

Carboxy-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **81**

On chauffe au reflux pendant 3 h 1 g (0,0032 mole) du dérivé **80** dans 30 cm^3 d'une solution propanolique d'hydroxyde de potassium à 10 % . Après refroidissement, on essore le précipité et acidifie. On purifie par transformation de l'acide obtenu en son sel de sodium puis par acidification.

Analyse : $C_{11}H_6N_2O_2S$

Calc. % :	C 57,40	H 2,63	N 12,17	S 13,90
Tr :	57,13	2,77	12,06	13,88

Spectre IR (KBr) : bande CH à 3040 cm^{-1} ; bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes à 1590, 1500, 1315, 1230, 1050, 765 et 730 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,87 ppm (m) ; H_6 = 8,55 ppm (m) ; H_9 = 8,78 ppm (m) ; H_1 = 10,52 ppm (s) .

N,N-diéthyl carboxamido-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **78**

On chauffe au reflux pendant 3 h une solution de 1 g (0,0046 mole) du dérivé **40** et de 1 g (0,037 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm^3 de propanol. Après refroidissement, on concentre à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans un mélange méthanol-éther (1-1). Cristaux blancs, F = 148°, sublimable à 160° sous 0,05 mm, p = 0,3 g (0,00105 mole). Rdt = 25 %.

Analyse : $C_{15}H_{15}N_3OS$

Calc. % :	C 63,15	H 5,30	N 14,73	S 11,21
Tr :	63,02	5,29	14,52	11,42

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3070, 2970 et 2930 cm^{-1} ; bande CO à 1625 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1470, 1425, 1265, 1120, 1060, 900, 815, 790 et 750 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 2 triplets à 0,92 et 1,35 ppm ; CH_2 = 2 quadriplets à 3,17 et 3,78 ppm ; H_7 et H_8 = 7,97 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,47 ppm (m) ; H_4 = 10,41 ppm (s).

Chlorhydrate de la N,N-diéthyl carboxamido-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **89**

On chauffe au reflux pendant 1 h une solution de 1 g (0,0035 mole) du dérivé **78** dans 50 cm^3 d'acide chlorhydrique à 20 % et 30 cm^3 de propanol. Après refroidissement on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 197°, p = 0,86 g (0,0027 mole). Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{15}H_{16}ClN_3OS$

Calc. % :	C 55,97	H 5,01	Cl 11,01
Tr :	55,90	4,97	10,88

Spectre IR (KBr) : bande CH à 2965 cm^{-1} ; bandes NH à 2045 et 1940 cm^{-1} ; bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes à 1550, 1450, 1320, 1250, 1150, 780 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 2 triplets à 0,93 et 1,35 ppm (m) ; CH_2 à 3,17 et 3,78 ppm (m) ; H_7 et H_8 = 8,03 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,41 ppm (m) ; H_4 = 10,49 ppm (s) ; NH = 5,10 ppm (m).

Hydroxy-1 dihydro-1,4 carbonyl-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **90**

On chauffe au reflux pendant 5 h 0,8 g (0,0025 mole) du dérivé **78** dans 20 cm^3 d'une solution propanolique d'hydroxyde de potassium à 10 %. On concentre à sec sous vide, le résidu est acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %, essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 220°, p = 0,2 g (0,00087 mole). Rdt = 35 %.

Analyse : $C_{11}H_6N_2O_2S$

Calc. % :	C 57,40	H 2,63	N 12,17	S 13,90
Tr :	57,23	2,57	12,14	13,97

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes à 1575, 1550, 1365, 1135, 975, 895, 780 et 745 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_6 H_7 H_8 = 7,53 ppm (m) ; H_4 = 8,01 ppm (s) ; H_9 = 9,83 ppm (m).

Cyano-1 dihydro-1,2 benzoyle-2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **91**

A une suspension de 1,8 g (0,01 mole) de benzothiénopyridazine dans 15 cm^3 de chlorure de méthylène, on ajoute une solution de 2,6 g (0,04 mole) de cyanure de potassium dans 4 cm^3 d'eau puis on ajoute sous agitation 3,8 g (0,025 mole) de chlorure de benzoyle et on laisse agiter 12 h à température ambiante. On extrait la solution au chloroforme, la solution chloroformique est lavée à l'eau, puis par une solution diluée d'acide chlorhydrique et par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

On évapore à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 240°, p = 0,65 g (0,0020 mole). Rdt = 21 %.

Analyse : $C_{18}H_{11}N_3OS$

Calc. % :	C 68,14	H 3,49	N 13,24	S 10,08
Tr :	67,93	3,59	13,04	10,23

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1650 cm^{-1} ; bandes à 1140, 980, 890, 790 et 725 cm^{-1}.

Carboxy-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **92**

A une solution de 0,7 g (0,0022 mole) du dérivé dans 2 cm^3 d'acide acétique on ajoute 2 cm^3 d'acide bromhydrique concentré (d = 1,7) puis on porte au reflux pendant 15 mn . Après refroidissement, on essore le précipité formé et on le remet en suspension dans l'eau. On alcalinise par de l'ammoniaque diluée et on chauffe jusqu'à début de reflux. On sépare l'insoluble et on acidifie les eaux mères. Le produit cristallise par refroidissement.

Cristaux blancs, F 190°, p = 0,05 g (0,00022 mole). Rdt = 10 %.

Analyse : $C_{11}H_6O_2N_2S$

Calc. % :	C 57,40	H 2,63	N 12,17	S 13,90
Tr :	57,63	2,61	12,43	14,21

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,78 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,42 ppm (m) ; H_4 = 10,13 ppm (s).

3 — OXODIHYDRO ET DIOXOTETRAHYDRO BENZOTHIENOPYRIDAYINES

Oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 93

Méthode A

Une solution de 9 g (0,282 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm^3 de propanol est ajoutée à un mélange de 18 g (0,087 mole) de formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène et de 360 cm^3 de propanol. On chauffe au reflux pendant 3 h. On essore le produit cristallisé et les eaux mères sont concentrées jusqu'à début de cristallisation. On recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 265°, soluble dans l'éthanol, sublimable à 270° sous 0,05 mm, P = 14 g (0,069 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_6N_2OS$

Calc. %	:	C	59,41	H	2,99	N	13,86	S	15,82
Tr	:		59,19		2,94		14,06		15,94

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3275, 3210 et 3125 cm^{-1} ; bande CO à 1625 cm^{-1} ; bandes à 1495, 1425, 1270, 1180, 1010, 1000, 960, 870, 780, 770, 740 et 715 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_6, H_7 et H_8 = 7,76 ppm (m) ; H_9 = 8,61 ppm (m) ; H_4 = 8,91 ppm (s).

Méthode B

On chauffe au reflux pendant 4 h une solution de 0,5 g (0,0023 mole) de chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acide chlorhydrique 2 N. Après refroidissement on alcalinise par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, on sépare le précipité constitué par de la matière première et on acidifie la solution. On essore et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 270°, p = 0,2 g (0,0011 mole). Rdt = 45 %.

Le *spectre IR* est identique à celui du produit obtenu par la méthode A.

Oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 94

Méthode A

A une solution de 9 g (0,0435 mole) de formyl-3 carboxy-2 benzo (b) thiophène dans 150 cm^3 de propanol, on ajoute une solution de 4,5 g (0,141 mole) d'hydrazine

hydratée dans 10 cm^3 de propanol et on porte au reflux pendant 2 h . On laisse refroidir et on essore le précipité formé. On sèche et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 300° , sublimable à 300° sous 0,05 mm . p = 6,7 g (0,0332 mole). Rdt = 75 % .

Analyse : $C_{10}H_6N_2OS$

Calc. % :	C 59,41	H 2,99	N 13,86	S 15,82
Tr :	59,26	3,21	13,86	15,69

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3270, 3210 et 3115 cm^{-1} ; bande CO à 1625 cm^{-1} ; bandes à 1420, 1370, 1130, 930, 860, 765, 735, 720 et 700 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_7 et H_8 = 7,71 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,07 ppm (m) ; H_1 = 8,83 ppm (s) .

(DMSO) : H_7 et H_8 = 7,68 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,33 ppm (m) ; H_1 = 8,90 ppm (s) ; NH = 13,25 ppm (s) .

Méthode B

On chauffe au reflux pendant 4 h une solution de 0,5 g (0,0023 mole) de chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acide chlorhydrique 2 N . Après refroidissement on alcalinise par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, on sépare le précipité constitué par de la matière première et on acidifie la solution. On essore, sèche, et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs , F = 300°, p = 0,2 g (0,0011 mole). Rdt = 45 % .

Le *spectre IR* est identique à celui du produit obtenu par la méthode A .

Diamino-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **95**

A une solution de 0,5 g (0,0027 mole) de dicyano-2,3 benzo (b) thiophène dans 5 cm^3 d'éthanol on ajoute une solution de 1 g (0,037 mole) d'hydrazine hydratée dans 2 cm^3 d'éthanol et on porte au reflux pendant 4 h . On laisse refroidir et on essore le précipité. On recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 283° sublimable à 270° sous 0,05 mm . p = 0,3 g (0,0014 mole). Rdt = 50 % .

Analyse : $C_{10}H_8N_4S$

Calc. % :	C 55,55	H 3,73	N 25,92	S 14,80
Tr :	55,57	3,58	26,12	14,68

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3410, 3300, 3175 et 1610 cm^{-1} ; bandes à 2945, 2920, 2840, 1450, 1425 et 1400 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_7 et H_8 = 7,92 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,32 ppm (m).

Monochlorhydrate : cristaux blancs, F = 290° (eau (1) - éthanol (1))

Analyse : $C_{10}H_9ClN_4S$

Calc. % :	C 47,52	H 3,58	Cl 14,02	
Tr :	47,20	3,62	14,02	

Diacétyl amino-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 96

Une solution de 1 g (0,0046 mole) de diamino-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1,2 g (0,018 mole) d'anhydride acétique dans 20 cm^3 de pyridine est portée au reflux pendant 2 h ; après refroidissement, on essore et sèche le précipité. On recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux blancs, F = 325°, p = 1,1 g (0,0037 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{14}H_{12}N_4O_2S$

Calc. % :	C 56,00	H 4,03	N 18,66	S 10,65
Tr :	56,11	4,09	18,91	10,52

Spectre IR (KBR) : bandes NH à 3245, 3070 et 3000 cm^{-1} ; bande CO à 1665 cm^{-1} ; bandes à 1525, 1390, 1360, 1235 et 1020 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 2,31 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,73 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,25 ppm (m).

Oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dioxyde-5,5 97

A une solution de 1 g (0,0049 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acide acétique, on ajoute 30 cm^3 d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30 % et on chauffe pendant 4 h à 80°. On laisse refroidir, on essore le précipité et on recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 360°, p = 1,1 g (0,0049 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_6N_2O_3S$

Calc. % :	C 51,29	H 2,58	N 11,96	S 13,76
Tr :	51,54	2,51	11,70	13,73

Spectre IR (KBr) : Bandes NH à 3440 et 3050 cm^{-1} ; bande CO à 1680 cm^{-1} ; bandes à 1320, 1290, 1150, 780, 745 et 680 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3 COOD) : $H_{6,7,8}$ et H_9 = 7,99 ppm (m) ; H_4 = 8,84 ppm (s) .

Oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dioxyde-5,5 98

A une solution de 1 g (0,0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acide acétique on ajoute une solution aqueuse de 30 cm^3 de peroxyde d'hydrogène à 30 % et on chauffe à 80° pendant 4 h . On laisse refroidir et essore le précipité. On cristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 316°, p = 0,94 g (0,0040 mole) . Rdt = 80 % .

Analyse : $C_{10}H_6N_2O_3S$

Calc. % :	C 51,29	H 2,58	N 11,96	S 13,76
Tr :	51,46	2,47	12,07	13,95

Spectre IR (KBr) : Bande NH à 3130 cm^{-1} ; bande CO à 1665 cm^{-1} ; bandes à 3075, 1325, 1170, 1150, 1020, 1000, 790, 765, 755 et 710 cm^{-1} .

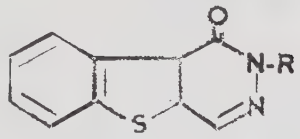
Spectre de RMN (CF_3COOH_8) : $H_{6,7}$ et H_9 = 7,93 ppm (m) ; H_4 = 8,62 ppm (s) .

Oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines N-2 substituées

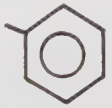
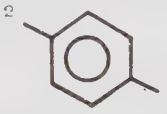
Les points de fusion, la formule brute, les conditions de réaction, les solvants de cristallisation, les rendements et les analyses centésimales de ces dérivés sont reportés dans le tableau N° XLVI

TABLEAU XLVI

Oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines
N-2 substituées



N°	R	F (°)	Formule brute	Conditions de réaction (a)	Solvant de cristallisation	Rdt %	Analyse % (b)			
							C	H	N	S
99	CH_3	144	$C_{11}H_8N_2OS$	17h, 150°	Acétone	55	61,11	3,73	12,96	14,80
							61,26	3,46	13,00	15,17
100	CH_2OH	180	$C_{11}H_8N_2O_2S$	(c)	Acétone	85	56,90	3,47	12,07	13,78
							56,97	3,57	11,88	13,87
101	CH_2Cl	184	$C_{11}H_7ClN_2OS$	(d)	Chloroforme (1) + Ether (1)	95	52,69	2,81	11,17	12,78
							52,74	2,76	10,91	12,73
102	CH_2Br	187	$C_{11}H_7BrN_2N_2OS$	e	Acétone	65	44,75	2,39	9,49	10,84
							44,79	2,41	9,49	10,94
103	CH_2CO_2H	200	$C_{12}H_8N_2O_3S$	17h, 150°	Ethanol 96[c]	95	55,39	3,10	10,77	12,30
							55,48	3,26	10,72	12,25
104	CH_2CONH_2	300	$C_{12}H_9N_3O_2S$	2h, 100°	D.M.F.	95	55,60	3,50	16,21	12,34
							55,54	3,64	15,96	12,36

105	$CH_2\ CN$	217	$C_{12}H_7N_3OS$	2h, 100°	Acétone	90	59,75	2,93	17,42	13,26
							59,87	3,06	17,37	13,35
106	$CH_2\ C \equiv CH$	186	$C_{13}H_8N_2OS$	7h, 80°	Acétone	95	65,00	3,36	11,66	13,32
							65,08	3,47	11,47	13,34
107	$CH_2\ CH_2\ CN$	173	$C_{13}H_9N_3OS$	f	Acétone	70	61,17	3,55	16,47	12,54
							61,26	3,51	16,23	12,42
108	$CH_2\ CO\ CH_3$	215	$C_{13}H_{10}N_2O_2S$	3h, 100°	Acétone	95	60,46	3,90	10,85	12,39
							60,31	3,98	10,75	12,26
109	$(CH_2)_2\ N(C_2H_5)_2$	110	$C_{16}H_{19}N_3OS$	17h, 100°	Acétone	70	63,77	6,36	13,95	10,62
							63,95	6,43	13,72	10,75
110	$(CH_2)_3$	207	g	17h, 100°	Ethanol 96[c]	45	47,37	5,08	9,20	7,02
							47,46	4,83	9,44	7,33
111	CH_2 	152	$C_{17}H_{12}N_2OS$	17h, 100°	Chloroforme (1) + Ether (1)	75	69,85	4,14	9,59	10,94
							69,54	4,11	9,47	11,19
112	SO_2  CH_3	306	$C_{17}H_{12}N_2O_3S_2$	3h, 100°	Acide acétique	90	57,31	3,40	7,86	17,96
							57,06	3,43	7,84	17,69

(a) Conditions de réaction : on indique le temps et la température de chauffage dans le HMPT après introduction du réactif électrophile.

(b) Analyses : ligne supérieure, pourcentages théoriques ; ligne inférieure, pourcentages trouvés. (d) Cl % : calculé, 14,14 ; trouvé 14,16 .

(e) Br % : calculé, 27,07 ; trouvé, 27,07 . (c) (d) (e) et (f) : les conditions opératoires sont indiquées en détail dans la partie expérimentale.

(g) iodométhylate, I % calculé 27,80 ; trouvé 27,58 .

Méthyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **99**

165 mg (0,0072 at) de sodium sont dissous dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide (H.M.P.T.) par chauffage avec agitation pendant 1 h à 100°. On ajoute 1 g (0,0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et on chauffe à 100° pendant 2h avec agitation. On verse ensuite 0,9 cm^3 (0,0098 mole) de sulfate diméthylique dissous dans 15 cm^3 d'H.M.P.T. et on chauffe avec agitation pendant 17 h à 150°. Après refroidissement, on verse le mélange dans 150 cm^3 d'eau et on recueille le précipité qui est séché et recristallisé dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 144°.

Les oxodihydrobenzothiénopyridazines **103**, **104**, **105**, **106**, **108**, **109**, **110**, **111** et **112** sont préparées de façon analogue au dérivé précédent.

Hydroxyméthyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **100**

Une solution de 3 g (0,0148 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 3 g (0,032 mole) de trioxyméthylène dans 30 cm^3 d'eau acidifiée à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique, est chauffée à reflux pendant 2h30. On essore après refroidissement, sèche et recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 180°.

Spectre IR (KBr) : bande OH à 3370 cm^{-1} ; bande CO à 1650 cm^{-1} ; bandes à 1630, 1505, 1305, 1240, 1150, 1040, 970, 775 et 735 cm^{-1}.

Chlorométhyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **101**

Une solution de 1 g du dérivé hydroxyméthylé **100** dans 10 cm^3 d'oxychlorure de phosphore est chauffée à reflux pendant 15 mn. On évapore à siccité sous vide et on ajoute 50 cm^3 d'eau au résidu. On essore, sèche et recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 184°.

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1660 cm^{-1} ; bandes à 1505, 1255, 975, 775, 720 et 675 cm^{-1}.

Bromométhyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 102

Une solution de 1 g de dérivé hydroxyméthylé 100 dans 10 cm^3 de tribromure de phosphore est chauffée pendant 15 mn au reflux. On évapore à sec sous vide, ajoute 50 g de glace au résidu et essore le précipité formé. Après séchage, on recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 187° , se décomposant lentement à l'air et à la lumière avec formation d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine.

β-cyanoéthyl-2- oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 107

Une solution de 1 g d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acrylonitrile est chauffée pendant 1 h au reflux en présence de V gouttes d'une solution méthanolique à 40 % d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthyl ammonium. On essore après refroidissement et recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 173° .

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1640 cm^{-1} ; bande CN à 2240 cm^{-1} : bandes à 1435, 1310, 1270, 1125, 975, 880, 780 et 750 cm^{-1} .

β-hydroxyéthyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 113

Une solution de 2 g (0,0097 mole) de formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène et de 2 g (0,032 mole) de β-hydroxyéthylhydrazine dans 40 cm^3 de propanol est chauffée au reflux pendant 2 h . On concentre à demi volume, essore et sèche le précipité. On recristallise dans l'acétone, cristaux jaunes, F = 165° , soluble dans l'éthanol. p = 1 g (0,0041 mole) . Rdt = 40 %.

Analyse : $C_{12}H_{10}N_2O_2S$

Calc. % :	C 58,53	H 4,09	N 11,38	S 12,99
Tr :	58,51	4,10	11,45	13,23

Spectre IR (KBr) : bande OH à 3360 cm^{-1} ; bande CO à 1625 cm^{-1} ; bandes à 1530, 1505, 1430, 1240, 1060, 975, 780, 755, 745 et 625 cm^{-1} .

Phénylhydrazone du formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène 114

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution de 2 g (0,0097 mole) de formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène et de 2 g (0,0183 mole) de phénylhydrazine dans 40 cm^3 de propanol. On essore le précipité et recristallise dans l'éthanol à 96° . Cristaux jaunes,

F = 290° , p = 1,9 g (0,0064 mole) . Rdt = 70 % .

Analyse : $C_{16}H_{12}O_2N_2S$

Calc. % :	C	64,86	H	4,08	N	9,46	S 10,80
Tr :		64,84		4,08		9,32	10,86

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3280 cm^{-1} ; bande CO à 1655 cm^{-1} ; bandes à 1540, 1485, 1235 et 740 cm^{-1} .

Oxo-1 dihydro-1,2 phényl-2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **115**

On chauffe à reflux pendant 1 h une solution de 1 g de la phénylhydrazone **114** dans 30 cm^3 d'acide acétique. On évapore à sec sous vide et on reprend dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 180° , soluble dans méthanol. p = 0,85 g . Rdt = 90 % .

Analyse : $C_{16}H_{10}N_2OS$

Calc. % :	C	69,06	H	3,62	N	10,07	S 11,50
Tr :		69,20		3,65		10,12	11,40

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1645 cm^{-1} ; bandes à 1480, 1280, 1210, 1120, 955, 730 et 670 cm^{-1} .

p-nitrophénylhydrazone du formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène **116**

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution de 1 g (0,0097 mole) de formyl-2 carboxy-3 benzo (b) thiophène et de 1 g (0,0065 mole) de para-nitrophénylhydrazine dans 50 cm^3 de propanol. On essore après refroidissement et recristallise dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 350° , p = 0,80 g (0,0023 mole) ; Rdt = 30 % .

Analyse : $C_{13}H_{11}N_3O_4S$

Calc. % :	C	56,31	H	3,25	N	12,31	S 9,37
Tr :		56,06		3,21		12,23	9,25

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3245 cm^{-1} ; bande CO à 1670 cm^{-1} ; bande à 1600, 1550, 1495, 1275, 1105, 830 et 735 cm^{-1} .

Oxo-1 dihydro-1,2 p-nitrophényl-2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **117**

On chauffe au reflux pendant 14 h une solution de 0,60 g de p-nitrophénylhydrazone **116** dans un mélange de 25 cm^3 d'acide acétique et de 25 cm^3 d'anhydride acétique. On évapore à siccité sous vide et on recristallise le résidu dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F 298°, p 0,50 g (0,0015 mole). Rdt 85 %.

Analyse : $C_{16}H_9N_3O_3S$

Calc. % :	C	59,44	H	2,81	N	13,00	S 9,90
Tr :		59,85		3,24		12,76	9,68

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1665 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1360, 1215, 1120, 960, 845, 770 et 730 cm^{-1}.

Oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines N-3 substituées.

Les points de fusion, la formule brute, les conditions de réaction, les solvants de cristallisation, les rendements et les analyses centésimales de ces dérivés sont reportés dans le tableau XLVII.

Les dérivés **118, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130** et **131** sont synthétisés de façon analogue à la méthyl-2 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **99** par chauffage dans l'hexaméthylphosphotriamide (H.M.P.T.) du dérivé sodé de l'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine avec les réactifs électrophiles appropriés : sulfate de diméthyle, acide monochloracétique, chloracétamide, chloracétonitrile, bromure de propargyle, monochloracétone, chlorure de benzyle, β, N-hexaméthylène iminochloréthane et β, N-morpholinochloréthane. Les conditions de réaction (temps et température) sont relevées dans le tableau XLVII.

Oxo-4 dihydro-3,4 hydroxyméthyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **119**

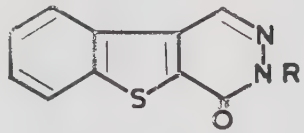
Cet alcool est obtenu de façon similaire au dérivé **100** par un chauffage au reflux de la benzothiénopyridazone **94** dans une solution acide de trioxyméthylène. Cristaux blancs, F = 195°.

Spectre IR (Nujol) : bande OH à 3450 cm^{-1} ; bande CO à 1620 cm^{-1} ; bandes à 1285, 1195, 1070, 945, 750 et 700 cm^{-1}

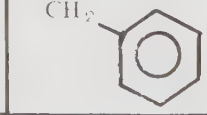
TABLEAU XLVII

Oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines

N-3 substituées



N°	R	F (°)	Formule brute	Conditions de réaction (a)	Solvant de cristallisation	Rdt %	Analyse % (b)			
							C	H	N	S
118	CH_3	163	$C_{11}H_8N_2OS$	17 h, 100°	Ether éthylique	95	61,11	3,73	12,96	14,80
							61,01	3,89	12,88	15,07
119	CH_2OH	195	$C_{11}H_8N_2O_2S$	(c)	Acétone	85	56,90	3,47	12,07	13,78
							57,15	3,62	12,08	13,78
120	$CH_2O\,CO\,CH_3$	184	$C_{13}H_{10}N_2O_3S$	(d)	Acétone	90	56,93	3,68	10,22	11,66
							56,70	3,68	10,33	11,47
121	$CH_2O\,CH_3$	143	$C_{12}H_{10}N_2O_2S$	(e)	Méthanol	40	58,53	4,09	12,99	11,38
							58,20	4,18	13,07	11,14
122	CH_2Br	225	$C_{11}H_7BrN_2OS$	(f)	Acétone	55	44,75	2,39	9,49	10,84
							44,99	2,26	9,50	10,85
123	CH_2CO_2H	307	$C_{12}H_8N_2O_3S$	7 h, 150°	Acide acétique	30	55,39	3,10	10,77	12,30
							55,21	3,11	10,95	12,07

124	CH_2 CO N H_2	320	$C_{12}H_9N_3O_2S$	2h, 100°	D.M.F.	95	55,60	3,50	16,21	12,34
							55,65	3,44	16,26	12,47
125	CH_2 CN	230	$C_{12}H_7N_3OS$	2h, 100°	Acétone	85	59,75	2,93	17,42	13,26
							59,78	2,93	17,32	13,15
126	CH_2 C ≡ CH	180	$C_{13}H_8N_2OS$	7h, 80°	Acétone	95	65,00	3,36	11,66	13,32
							64,92	3,46	11,59	13,49
127	CH_2 CH_2 CN	214	$C_{13}H_9N_3OS$	(g)	Acétone	95	61,17	3,55	16,47	12,54
							61,20	3,55	16,18	12,62
128	CH_2 CO CH_3	187	$C_{13}H_{10}N_2O_2S$	3h, 100°	Acétone	90	60,46	3,90	10,85	12,93
							60,76	4,08	10,72	12,66
129		168	$C_{17}H_{12}N_2OS$	17h, 100°	Chloroforme (1) + Ether (1)	60	69,85	4,14	9,59	10,94
							69,65	4,14	9,48	11,01
130	$(CH_2)_2$	152	$C_{18}H_{21}N_3OS$	17h, 100°	Acétone	85	66,03	6,47	12,84	9,76
							65,92	6,52	12,80	9,95
131	$(CH_2)_2$	165	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	17h, 100°	Acétone	95	60,94	5,43	13,33	10,15
							60,71	5,39	13,17	10,09

(c) Conditions de réaction : On indique le temps et la température de chauffage dans le HMPT après introduction de réactif électrophile

(b) Analyses : ligne supérieure, pourcentages théoriques, ligne inférieure pourcentages trouvés.

(c) (d) (e) (f) (g) : Les conditions opératoires sont indiquées en détail dans la partie expérimentale

(f) Br : Calculé 27,07 % , trouvé 26,88%

Oxo-4 dihydro-3,4 acétoxyméthyl-3 benzo (b) thiéno-[2,3-d] pyridazine **120**

On chauffe pendant 1 h au reflux une solution de 1 g d'hydroxyméthyl benzothiénopyridazone **118** dans 10 cm^3 de chlorure d'acétyle. On essore après refroidissement, lave à l'eau et recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 184° . p = 1,05 g Rdt = 90 % .

Spectre IR (KBr) : bandes CO à 1750 et 1660 cm^{-1} ; bande à 1425, 1235, 1210, 1025, 1005, 765, 750, 740 et 695 cm^{-1} .

Oxo-4 dihydro-3,4 bromométhyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **122**

Ce dérivé est préparé de façon similaire à la bromométhylbenzothiénopyridazone **102** par chauffage au reflux de l'oxo-4 dihydro-3,4 hydroxyméthyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans le tribromure de phosphore pendant 15 mn. Cristaux jaunes, F = 225° .

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1670 cm^{-1} ; bandes à 1430, 1300, 1260, 1210; 1070, 920 et 740 cm^{-1} .

Oxo-4 dihydro-3,4 méthoxyméthyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **121**

On chauffe au reflux pendant 30 mn une solution de 1 g d'oxo-4 dihydro-3,4 bromométhyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 de méthanol. On concentre à 20 cm^3 et essore. Cristaux blancs, F = 143° . p = 0,40 g Rdt = 40 % .

Spectre IR (Nujol) : bande CO à 1680 cm^{-1} ; bandes à 1295, 1090, 920, 780, 755 et 705 cm^{-1} .

β-cyano éthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **127**

Ce dérivé est obtenu de façon analogue à la β-cyanoéthylbenzothiénopyridazone **107** par chauffage à reflux dans l'acrylonitrile de l'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine en présence de triton B . Cristaux blancs, F = 214° .

Spectre IR (Nujol) : bande CN à 2240 cm^{-1} ; bande CO à 1640 cm^{-1} ; bandes à 1205, 1000, 855 et 750 cm^{-1} .

Oxo-4 dihydro-3,4 méthyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **117**

Ce dérivé déjà obtenu, par attaque électrophile de l'oxodihydrobenzothiénopyridazine **94** à l'aide du sulfate de diméthyle peut être préparé plus directement par cyclisation du formyl-3 carboxy-2 benzothiophène avec la méthylhydrazine. Une solution de 1 g de formyl-3 carboxy-2 benzothiophène (0,0048 mole) et de 0,35 g de méthylhydrazine dans 20 cm^3 de propanol est chauffée au reflux pendant 2h . On essore après refroidissement et recristallise dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, F = 163° , spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par substitution de la benzothiénopyridazone **94** .

Spectre IR (Nujol) : bande CO à 1660 cm^{-1} , bandes à 1580, 1520, 1310, 1220, 1120, 885, 775 et 750 cm^{-1} .

Oxo-4 dihydro-3,4 β-hydroxyéthyl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **132**

Une solution de 2 g (0,0097 mole) de formyl-3 carboxy-2 benzothiophène et de 2 g (0,032 mole) de β-hydroxyéthylhydrazine dans 40 cm^3 de propanol est chauffée au reflux pendant 2h . On essore et recristallise dans l'acétone. F = 204° , p = 1,4 g (0,0057 mole) . Rdt = 60 % .

Analyse : $C_{12}H_{10}N_2O_2S$

Calc. % :	C 58,53	H 4,09	N 11,38	S 12,99
Tr :	58,74	4,11	11,33	13,17

Spectre IR (Nujol) : bande OH à 3380 cm^{-1} ; bande CO à 1640 cm^{-1} ; bandes à 1580, 1560, 1520, 1315, 1215, 1075, 940, 930, 870, 780, 760 et 700 cm^{-1} .

Phénylhydrazone du formyl-3 carboxy-2 benzo (b) thiophène **133**

On chauffe à reflux pendant 2h une solution de 1 g de formyl-3 carboxy-2 benzothiophène et de 1 g de phénylhydrazine dans 40 cm^3 de propanol. On essore et recristallise dans l'éthanol à 96° . Cristaux jaunes, F = 297° , p = 1 g Rdt = 70 % .

Analyse : $C_{16}H_{12}N_2O_2S$

Calc. % :	C 64,86	H 4,08	N 9,46	S 10,80
Tr :	64,95	4,01	9,41	10,84

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3210 cm^{-1} ; bande CO à 1660 cm^{-1} ; bandes à 3040, 1600, 1490, 1315, 1300, 1035, 745 et 680 cm^{-1} .

Oxo-4 dihydro-3,4 phényl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **134**

On chauffe à reflux pendant 30 mn une solution de 1 g de la phénylhydrazone 133 dans 10 cm^3 d acide acétique. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans le méthanol. Cristaux blancs; F = 200° ; p = 0,8 g Rdt = 85 %.

Analyse : $C_{16}H_{10}N_2OS$

Calc. % :	C	69,06	H	3,62	N	10,07	S 11,50
Tr :		68,82		3,52		10,04	11,52

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1665 cm^{-1} ; bandes à 1485, 1295, 1125, 1105, 930, 820, 745 et 735 cm^{-1}

p-nitrophénylhydrazone du formyl-3 carboxy-2 benzo (b) thiophène **135**

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution de 2 g de formyl-3 carboxy-2 benzothiophène et de 2 g de para-nitrophénylhydrazine dans 100 cm^3 de propanol. On essore et recristallise dans l acide acétique. Cristaux jaunes, F = 340° , p = 2,6 g Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{15}H_{11}N_3O_4S$

Calc. % :	C	56,31	H	3,25	N	12,31	S 9,37
Tr :		56,09		3,15		12,19	9,41

Spectre IR (nujol) : bandes NH à 3290 et 3270 cm^{-1} ; bande CO à 1685 cm^{-1} ; bandes à 1305, 1270, 1250, 1110, 940, 930, 840, 760, 750 et 730 cm^{-1} .

Oxo-4 dihydro-3,4 p-nitrophényl-3 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **136**

On chauffe au reflux pendant 20 h une solution de 0,50 g de p-nitrophénylhydrazone 135 dans 100 cm^3 d acide acétique. On essore et recristallise dans l acide acétique. Cristaux blancs, F = 310° , p = 0,40 g Rdt = 85 %

Analyse : $C_{16}H_9N_3O_2S$

Calc. % :	C	59,44	H	2,81	N	13,00	S 9,90
Tr :		59,44		2,57		12,96	9,87

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1675 cm^{-1} ; bandes à 1460, 1345, 1130, 935, 850, 820, 765, 750, 740 et 725 cm^{-1} .

4 — HALOGENO BENZOTHIENOPYRIDAZINES

Chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **140**

Une solution de 8 g (0,0395 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 8 g de pyridine dans 100 cm^3 d'oxychlorure de phosphore est chauffée au reflux pendant 15 mn. On évapore à sec sous vide, on hydrolyse et on alcalinise avec une solution d'ammoniaque. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l acétone. Cristaux blancs, F = 212°, soluble dans l éthanol. p = 7 g (0,0318 mole) Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_5ClN_2S$

Calc. % :	C 54,42	H 2,28	N 12,69	S 14,53	Cl 16,06
Tr :	54,40	2,30	12,65	14,36	15,99

Spectre IR (nujol) : bandes à 1600, 1320, 1220, 1050, 865, 785 et 750 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,80 ppm ; H_6 = 8,34 ppm (m) ; H_9 = 8,87 ppm (m) ; H_4 = 9,91 ppm (s).

(CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 8,09 ppm (m) ; H_6 = 8,34 ppm (m) ; H_9 = 9,30 ppm (m) ; H_4 = 10,12 ppm (s).

Chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **141**

Méthode A

Une solution de 14 g (0,0695 mole) d oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno 2,3-d] pyridazine et de 14 g de pyridine dans 200 cm^3 d oxychlorure de phosphore est chauffée au reflux pendant 15 mn. On évapore à sec sous vide, on hydrolyse et on alcalinise avec une solution d'ammoniaque. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l acétone. Cristaux blancs, F = 187°, soluble dans l éthanol. p = 14,3 g (0,065 mole) Rdt = 90 %.

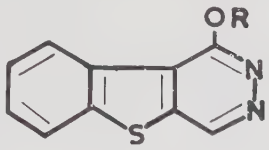
Analyse : $C_{10}H_5ClN_2S$

Calc. % :	C 54,42	H 2,28	N 12,69	S 14,53	Cl 16,06
Tr :	54,44	2,30	12,91	14,29	15,87

Spectre IR (nujol) : bandes à 1600, 1510, 1310, 1280, 1245, 1205, 1050, 1010, 940, 850, 775 et 750 cm^{-1}

TABLEAU XLVIII

Alcoxy-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines



N°	R	F (°)	Formule brute	Conditions de réaction (a)	Solvant de cristallisation	Rdt %	Analyse % (b)			
							C	H	N	S
154	$-CH_3$	130	$C_{11}H_8N_2OS$	Méthanol reflux, 4 h	Ether Ethylique	70	61,11	3,73	12,96	14,80
							61,32	3,69	12,84	14,77
155	$-CH_2\ CH_3$	140	$C_{12}H_{10}N_2OS$	Ethanol reflux, 4 h	Ether Ethylique	95	62,60	4,38	12,17	13,90
							62,51	4,39	11,95	13,92
156	$-CH_2\ CH_2\ CH_3$	129	$C_{13}H_{12}N_2OS$	Propanol reflux, 4 h	Ether Ethylique	90	63,92	4,95	11,47	13,30
							64,06	4,86	11,54	13,34
157	$-CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	117	$C_{13}H_{12}N_2OS$	iso propanol reflux, 4 h	Ether Ethylique	95	63,92	4,95	11,47	13,30
							63,87	5,03	11,44	13,08

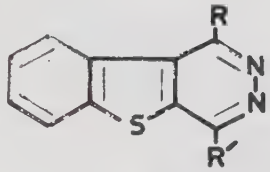
158		191	$C_{16}H_{10}N_2OS$	H.M.P.T. 120°, 3 h	Chloroforme (1) + Ether (1)	90	69,06 69,12	3,62 3,65	10,07 10,08	11,50 11,49
159	$-CH_2\ CH_2\ N(C_2H_5)_2$	45	$C_{16}H_{19}N_3OS$	Diéthylamino Ethanol reflux, 2 h	Hexane	45	63,77 63,52	6,36 6,35	13,95 13,76	10,62 10,65
160	$-CH_2\ CH_2\ N$	100	$C_{16}H_{17}N_3OS$	Pyrrolidino Ethanol reflux, 2 h	Ether éthylique	95	64,20 63,93	5,72 5,75	14,04 13,89	10,68 10,68
161	$-CH_2\ CH_2\ N$	128	$C_{17}H_{19}N_3OS$	H.M.P.T. 100°, 2 h	Ether Ethylique	55	65,16 64,98	6,11 6,06	13,41 13,17	10,20 10,46
162	$-CH_2\ CH_2\ N\ O$	138	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	Morpholino Ethanol reflux, 2 h	Ethanol	60	60,94 60,93	5,43 5,42	13,33 13,03	10,15 10,26
163	$-CH(CH_3)-CH_2\ N$	110	$C_{17}H_{19}N_3OS$	Pyrrolidino iso propanol 100°, 2 h	Ether Ethylique	85	65,16 65,08	6,11 6,08	13,41 13,30	10,20 10,28

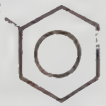
(a) Conditions de réaction : on indique le solvant de réaction, la température et le temps de chauffage

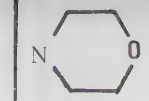
(b) Analyses : ligne supérieure, pourcentages théoriques ; ligne inférieure, pourcentages trouvés .

TABLEAU XLIX

Amino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines



N°	R	R'	F (°)	Formule brute	Conditions de réaction (a)	Solvant de cristallisation	Rdt %	Analyse % (b)			
								C	H	N	S
164	NH - CH_2 CH_2 CH_3	H	154	$C_{13}H_{13}N_3S$	Propylamine 120°, 17 h	Ethanol	90	64,18	5,39	17,28	13,15
								64,32	5,55	17,30	13,18
165	NH CH_2 CH N(CH_3)(CH_3) (CH_3)	H	148	$C_{15}H_{18}N_4S$	Amino-1 diméthylamino 2 propane 120°, 17 h	Ether Ethylique	75	62,92	6,34	19,57	11,18
								62,69	6,49	19,31	11,34
166	NH CH_2 	H	175	$C_{17}H_{13}N_3S$	Benzylamine 120°, 17 h	Benzène	85	70,09	4,50	14,43	10,99
								70,34	4,44	14,50	10,91
167	N	H	108	$C_{14}H_{13}N_3S$	Ethanol reflux, 17 h	Ether Ethylique	60	65,87	5,13	16,46	12,54
								65,68	5,11	16,29	12,72
168	N	H	143	$C_{15}H_{15}N_3S$	Ethanol reflux, 17 h	Méthanol	95	66,90	5,61	15,61	11,88
								67,12	5,68	15,48	12,11

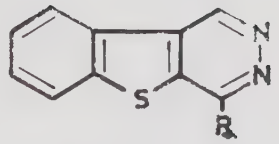
169		H	195	$C_{14}H_{13}N_3OS$	Ethanol reflux, 17 h	Ethanol	85	61,98	4,83	15,49	11,79
								61,89	4,88	15,48	11,75
170		H	140	$C_{14}H_{14}N_4S$	Ethanol reflux, 17 h	Benzène	70	62,21	5,22	20,73	11,84
								62,06	5,15	20,73	11,68
171		H	139	$C_{18}H_{22}N_4S$	Ethanol reflux, 17 h	Ether Ethylique	65	66,23	6,79	17,17	9,80
								66,17	6,80	17,24	9,98
172		R' = R	192	$C_{18}H_{20}N_4O_2S$	Morpholine reflux, 2 h	Benzène (1) + Ether Ethylique (1)	30	60,66	5,66	15,72	8,98
								60,91	5,70	15,43	9,01
173	NH CO CH_3	H	206	$C_{12}H_9N_3OS$		Ethanol	55	59,26	3,73	17,28	14,86
								59,04	3,78	17,43	14,67
174	NH NH_2	H	198	$C_{10}H_8N_4S$	Ethanol reflux, 2 h	Ethanol	65	55,55	3,73	25,92	14,80
								55,52	3,89	25,65	14,74

(a) Conditions de réaction : on indique le solvant de réaction, la température et le temps de chauffage

(b) Analyse : ligne supérieure, pourcentages théoriques ; ligne inférieure, pourcentages trouvés.

TABLEAU L

Alcoxy-4 et Amino-4 beno (b) thiéno [2,3 -d] pyridazines



N°	R	F (°)	Formule brute	Conditions de réaction (a)	Solvant de cristallisation	Rdt %	Analyse % (b)			
							C	H	N	S
175	$-O\ CH_3$	175	$C_{11}\ H_8\ N_2\ OS$	Méthanol reflux, 4 h	Ether éthylique	50	61,11	3,73	12,96	14,80
							61,33	3,76	12,87	15,03
176	$-O\ C_2\ H_5$	167	$C_{12}\ H_{10}\ N_2\ OS$	Ethanol reflux, 4 h	Ether éthylique	80	62,60	4,38	12,17	13,90
							62,85	4,49	12,00	14,09
177	$-O\ CH_2\ CH_2\ N(C_2H_5)(C_2H_5)$	123	$C_{16}\ H_{19}\ N_3\ OS$	Diéthylamino éthanol 110°, 2 h	Ether (1) + Hexane (1)	25	63,77	6,36	13,95	10,62
							63,66	6,21	14,19	10,85
178	$-O\ CH_2\ CH_2\ N$(morpholino)	116	$C_{16}\ H_{17}\ N_3\ O_2\ S$	Morpholino éthanol 110°, 2 h	Ether Ethylique	30	60,94	5,43	13,33	10,15
							60,71	5,35	12,99	10,13

179		164	$C_{16}H_{10}N_2OS$	H.M.P.T. 120°, 3h	Chloroforme	55	69,06	3,62	10,07	11,50
							69,10	3,80	9,95	11,64
180	$-NH\,CH_2\,CH_2\,CH_3$ (c)	245	$C_{14}H_{16}IN_3S$	Propylamine 50°, 17h	Ethanol	50	43,64	4,18	10,90	8,32
							43,69	4,28	10,77	8,70
181	$-NH\,CH_2\,CH_2\,OH$	196	$C_{12}H_{11}N_3OS$	Ethanol amine 120°, 2 h	Acétone	40	58,77	4,52	17,14	13,04
							59,07	4,48	17,09	13,11
182	$-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	92	$C_{14}H_{15}N_3S$	Diéthyl amine 150°, 8 h	Ether éthylique	40	65,35	5,88	16,33	12,44
							65,41	5,90	16,39	12,55
183	(d)	345	$C_{15}H_{16}IN_3S$	Ethanol reflux, 17 h	Méthanol	30	45,34	4,06	10,57	8,07
							45,29	4,04	10,56	8,14

(a) Conditions de réaction : on indique le solvant de réaction, la température et le temps de chauffage.

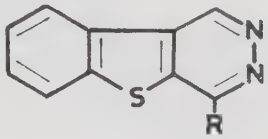
(b) Analyses : ligne supérieure, pourcentages théoriques ; ligne inférieure, pourcentages trouvés.

(c) Iodométhylate : I % calculé : 32,93 ; trouvé : 32,99 .

(d) Iodométhylate : I % calculé : 31,94 ; trouvé : 32,11 .

TABLEAU LI

Amino-4 et Hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazines



N°	R	F (°)	Formule brute	Conditions de réaction (a)	Solvant de cristallisation	Rdt %	Analyse % (b)			
							C	H	N	S
184	(c)	268	$C_{16}H_{18}IN_3S$	Ethanol reflux, 17 h	Ethanol	45	46,72	4,41	10,21	7,79
							46,56	4,28	10,03	7,86
185		128	$C_{14}H_{13}N_3OS$	Morpholine reflux, 2 h	Ether Ethylique	50	61,98	4,83	15,49	11,76
							61,95	5,01	15,78	12,02
186		158	$C_{14}H_{14}N_4S$	Ethanol reflux, 17 h	Benzène	80	62,21	5,22	20,73	11,84
							62,23	5,28	20,74	11,90
187		127	$C_{18}H_{22}N_4S$	Ethanol reflux, 17 h	Ether Ethylique	80	66,23	6,79	17,17	9,80
							66,05	6,82	17,07	9,90

188	NH CH_2	177	$C_{17}H_{15}N_3S$	Benzylamine 115°, 17 h	Benzène	40	70,09	4,50	14,43	10,99
							69,81	4,66	14,48	11,21
189	NH CO CH_3	206	$C_{12}H_9N_3OS$		Ethanol	70	59,26	3,73	17,28	14,86
							58,98	3,45	17,29	14,67
190	NH N H_2	280	$C_{10}H_8N_4S$	Ethanol reflux, 2 h	Ethanol	80	55,55	3,73	25,92	14,80
							55,46	3,87	25,64	14,92
191	NH NH CH_3	255	$C_{11}H_{10}N_4S$	Ethanol reflux, 4 h	Méthanol	55	57,38	4,38	24,34	13,90
							57,62	4,43	24,21	13,67
192	NH NH CH_2 CH_2 OH	258	$C_{12}H_{12}N_4OS$	Hydroxy Ethyl hydrazine 120°, 5 h	Méthanol	90	55,38	4,65	21,53	12,28
							55,48	4,85	21,50	12,36

(a) Conditions de réaction : on indique le solvant de réaction, la température et le temps de chauffage

(b) Analyses : ligne supérieure, pourcentages théoriques ; ligne inférieure, pourcentages trouvés.

(c) Iodométhylate = I % calculé : 30,85 ; trouvé : 30,76 .

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,81 ppm (m) ; H_6 = 8,32 ppm (m) ; H_9 = 8,87 ppm (m) ; H_1 = 9,92 ppm (s).

(CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 8,06 ppm (m) ; H_6 = 8,33 ppm (m) ; H_9 = 8,67 ppm (m) ; H_1 = 10,19 ppm (s).

Méthode B

On agite pendant 1 h 30 une suspension de 0,84 g (0,0034 mole) de chloro-4 hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,077 g (0,0033 at) de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol tout en faisant passer un courant d'oxygène dans la solution. On concentre à sec sous vide ; le résidu est lavé à l'eau, essoré, séché et recristallisé dans l'acétone. F = 187°, p = 0.25 g (0,0011 mole). Rdt = 30 %.

Le *spectre IR* et le *spectre de RMN* sont identiques à ceux du produit obtenu par la méthode précédente.

Dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 142

On chauffe au reflux pendant 15 mn une solution de 5 g (0,023 mole) de dioxo-1,4 tétrahydro-1, 2, 3, 4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 5 g de pyridine dans 50 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. On évapore l'oxychlorure de phosphore à sec sous vide, on hydrolyse et on alcalinise par une solution d'ammoniaque. On essore et sèche le précipité puis on cristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 163°, soluble dans l'éthanol. p = 5 g (0,021 mole). Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{10}H_4Cl_2N_2S$

Calc. %	:	C	47,07	H	1,58	N	10,98	S	12,56	Cl	27,79
Tr	:		47,19		1,50		10,79		12,44		27,74

Spectre IR (KBr) : bandes à 1480, 1320, 1310, 1275, 1220, 1180, 1025, 895 765 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 8,07 ppm (m) ; H_6 = 8,60 ppm (m) ; H_9 = 9,02 ppm (m).

Dibromo-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **143**

Un mélange de 1 g (0,0046 mole) de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 10 g (0,035 mole) d oxybromure de phosphore est chauffé à 140° pendant 15 mn . Le mélange est ensuite refroidi puis hydrolysé par la glace pilée. On alcalinise la solution par de l'ammoniaque à 10 % et on essore le précipité ; on sèche et cristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 184° , p = 0,7 (0,002 mole) . Rdt = 40 % .

Analyse : $C_{10}H_4Br_2N_2S$

Calc. % :	C 34,90	H 1,17	N 8,14	S 9,32	Br 46,45
Tr :	35,21	1,19	8,23	9,40	46,75

Spectre IR (KBr) : bandes à 1585, 1465, 1345, 1310, 1275, 1260, 1210, 1150, 1040, 765 et 735 cm^{-1} .

Hydrazino-1 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **144**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) de dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d éthanol on ajoute 5 g (0,151 mole) d hydrazine hydratée et on porte au reflux pendant 2 h sous agitation. Après refroidissement on essore, sèche et recristallise le précipité dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux blancs, F = 280° , p = 0,6 g (0,0024 mole) ; Rdt = 55 % .

Analyse : $C_{10}H_7ClN_4S$

Calc. % :	C 47,90	H 2,81	N 23,34	S 12,78	Cl 14,14
Tr :	47,70	2,84	22,41	12,59	14,13

Spectre IR (nujol) : bandes NH à 3350, 3240 et 1660 cm^{-1} ; bandes à 1360, 985, 940 et 740 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : NH = 3,36 ppm (m) ; H_7 et H_8 = 7,68 ppm (m) ; H_6 = 8,21 ppm (m) ; H_9 = 8,77 ppm (m) .

Action du méthylate de sodium sur la dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine

A une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 0,3 g (0,013 at) de sodium dans 100 cm^3 de méthanol on ajoute 1 g (0,0042 mole) de dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et on porte au reflux pendant 5 h . On concentre sous

vide ; le résidu est repris dans 20 cm^3 d'eau, essoré, séché et recristallisé dans l'éther. Cristaux blancs, F = 115° , soluble dans l'éthanol. p = 0,65 g (0,0026 mole). Rdt = 65 %.

Le *spectre de RMN* indique qu'il s'agit d'un mélange de méthoxy-1 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **146** et de méthoxy-4 chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **145**.

Analyse : $C_{11} H_7 Cl N_2 S$

Calc. % :	C 52,69	H 2,81	N 11,17	S 12,78	Cl 14,14
Tr :	52,73	2,73	11,42	12,64	13,88

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 4,24 ppm et 4,28 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,67 ppm (m) ; H_8 = 8,20 ppm (m) ; H_9 = 8,64 ppm (m).

β-méthylhydrazino-1 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **147**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) de dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'éthanol on ajoute 2,5 g (0,0545 mole) de méthylhydrazine et on porte au reflux sous agitation pendant 4h. Après filtration on concentre à sec sous vide, le résidu est lavé à l'éthanol, séché et cristallisé dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 212° , soluble dans l'éthanol. p = 0,3 g (0,0011 mole). Rdt = 27 %.

Analyse : $C_{11} H_9 Cl N_4 S$

Calc. % :	C 49,90	H 3,42	N 21,16	Cl 13,39
Tr :	49,66	3,58	20,90	12,68

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3295, 3195 et 1630 cm^{-1} ; bandes à 1390, 1265, 1240, 1185, 940 et 730 cm^{-1}

Chloro-4 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **148**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) de dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'éthanol on ajoute 0,75 g (0,0098 mole) de thiourée et on porte au reflux pendant 3h. Après refroidissement, on essore le précipité, les eaux mères sont concentrées à sec sous vide et le résidu lavé à l'eau est réuni aux cristaux précédents. On recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F = 350° , sublimable à 220° sous 0,05 mm. p = 0,75 g (0,003 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{10}H_5ClN_2S$

Calc. % :	C	47,52	H	1,99	N	11,08	S	25,37	Cl 14,02
Tr :		47,80		1,90		11,03		25,11	13,80

Spectre IR (nujol) : bandes à 3120, 1670, 1570, 1225, 1045, 775 et 740 cm^{-1}.

Chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **149**

On porte au reflux pendant 4 h une suspension de 1 g (0,0042 mole) du dérivé dichloré **142** dans 20 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. Après refroidissement on acidifie la solution et on essore le précipité.
Cristaux blancs, F = 350°, sublimable à 230° sous 0,05 mm. p = 0,15 g (0,006 mole). Rdt 15 %.

Analyse : $C_{10}H_5ClN_2OS$

Calc. % :	C	50,74	H	2,12	N	11,83	S	13,54	Cl 14,97
Tr :		50,81		2,05		11,56		13,54	14,76

Spectre IR (nujol) : bandes NH à 3200 et 3140 cm^{-1} ; bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1260, 1080, 980, 950, 890, 750, 725 et 700 cm^{-1}

Chloro-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **150**

Méthode A

On agite pendant 1 h à température ambiante une suspension de 1 g (0,004 mole) d'hydrazino-1 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,6 g (0,0087 mole) de nitrite de sodium dans 100 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide acétique 2N. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 240°, p = 0,75 g (0,0029 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{10}H_4ClN_5S$

Calc. % :	C	45,89	H	1,54	N	26,76	S	12,25	Cl 13,54
Tr :		46,40		1,54		26,53		12,00	13,32

Spectre IR (nujol) : bandes à 1580, 1320, 1245, 1015, 970, 800, 785, 755 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 7,87 ppm (m) ; H_6 = 8,17 ppm (m) ; H_9 = 8,58 ppm (m).

Méthode B

A une solution de 1 g (0,0042 mole) de dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 30 cm^3 d'éthanol on ajoute sous agitation une suspension de 0,3 g (0,0046 mole) d'azoture de sodium dans 10 cm^3 d'éthanol et on porte au reflux pendant 6 h . Après refroidissement, on essore le précipité et cristallise dans l acide acétique. F = 240° . p = 0,7 g (0,0027 mole) . Rdt = 65 % .

Le *spectre IR* et le *spectre de RMN* sont identiques à ceux obtenus à partir du composé préparé par la méthode A .

Hydrazino-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **151**

A une solution de 0,8 g (0,0031 mole) du dérivé **150** dans 50 cm^3 d'éthanol on ajoute 5 g (0,166 mole) d'hydrazine hydratée et on porte au reflux pendant 4 h . Après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux blancs, F = 315° , p = 0,65 g (0,0025 mole) . Rdt = 80 % .

Analyse : $C_{10}H_7N_7S$

Calc. % :	C 46,68	H 2,74	N 38,11	S 12,46
Tr :	46,63	2,76	38,33	12,37

Spectre IR (nujol) : bandes NH à 3270 et 1645 cm^{-1} ; bandes à 1380, 1260, 1180, 970, 770 et 740 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : NH = 5,25 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,70 ppm (m) ; H_6 = 8,22 ppm (m) ; H_9 = 8,69 ppm (m) .

Méthoxy-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **152**

On chauffe au reflux pendant 4 h une suspension de 0,8 g (0,0031 mole) du dérivé **150** dans du méthylate de sodium préparé à partir de 0,105 g (0,0045 at) de sodium dans 50 cm^3 de méthanol. On concentre à sec sous vide, lave le résidu à l'eau et essore. On recristallise dans l acétonitrile. Cristaux blancs, F = 240° , p = 0,47 g (0,0017 mole) . Rdt = 60 % .

Analyse : $C_{11}H_7N_5OS$

Calc. % :	C 51,36	H 2,74	N 27,23	S 12,44
Tr :	51,13	2,83	27,06	12,36

Spectre IR (KBr) : bandes à 1580, 1550, 1510, 1490, 1355, 1235, 975, 770 et 745 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 4,53 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,73 ppm (m) ; H_6 = 8,03 ppm (m) ; H_9 = 8,58 ppm (m).

Azido-6 tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **153**

Méthode A

A une solution de 1 g (0,0042 mole) de dichloro-1,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 d'éthanol, on ajoute 2 g (0,031 mole) d'azoture de sodium et on porte au reflux pendant 5 h. Après refroidissement on essore le précipité, lave à l'eau et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 262°, p = 0,7 g (0,0026 mole). Rdt = 60 %.

Analyse : $C_{10}H_4N_8S$

Calc. % :	C 44,77	H 1,50	N 41,77
Tr :	45,01	1,51	41,54

Spectre IR (KBr) : bande azide à 2140 cm^{-1} ; bandes à 1585, 1470, 1455, 1385, 1320, 1255, 1185, 770 et 745 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 7,85 ppm (m) ; H_6 = 8,10 ppm (m) ; H_9 = 8,69 ppm (m).

Méthode B

A une solution de 1 g (0,0038 mole) de dérivé **150** dans 40 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1 g (0,0154 mole) d'azoture de sodium et on porte au reflux pendant 5 h. Après refroidissement on essore, lave à l'eau et recristallise le précipité dans l'acide acétique. F = 262°, p = 0,7 g (0,0026 mole). Rdt = 60 %.

Le *spectre de IR* et le *spectre de RMN* sont identiques à ceux obtenus à partir du composé préparé par la méthode A.

5 — HYDRAZINO ET THIOXO BENZOTHIENOPYRIDAZINES

Thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **193**

On chauffe au reflux pendant 2h une solution de 1 g (0,0045 mole) de chloro-1 benzo(b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,38 g (0,005 mole) de thiourée dans 30cm^3. d'éthanol et on laisse refroidir. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 290° , sublimable à 260° sous 0,05 mm ; soluble dans l'acide acétique. p = 0,79 g (0,0036 mole) . Rdt = 80 % .

Analyse : $C_{10}H_6N_2S_2$

Calc. % :	C 55,05	H 2,77	N 12,84	S 29,34
Tr :	55,25	2,87	12,67	29,11

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3120 cm^{-1} ; bandes CH à 3090 et 3040 cm^{-1} ; bande C = S à 1202 cm^{-1} ; bandes à 1520, 1440, 1325, 875, 760 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,90 ppm (m) ; H_6 = 8,45 ppm (m) ; H_4 = 9,41 ppm (s) ; H_9 = 10,09 ppm (m) ; NH = 15,10 ppm .

(CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 8,02 ppm (m) ; H_6 = 8,25 ppm (m) ; H_9 = 8,92 ppm (m) ; H_4 = 9,68 ppm (m) .

Thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **194**

On chauffe au reflux pendant 2h une solution de 1 g (0,0045 mole) de chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,38 g (0,005 mole) de thiourée dans 30cm^3 d'éthanol et on laisse refroidir ; on essore le précipité et on recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F = 310° , sublimable à 220° sous 0,05 mm. p = 0,87 g (0,0040 mole) . Rdt = 80 % .

Analyse : $C_{10}H_6N_2S_2$

Calc. % :	C 55,05	H 2,77	N 12,84	S 29,34
Tr :	55,16	2,81	13,08	29,12

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3280 cm^{-1} ; bande C = S à 1235 cm^{-1} ; bandes à 1650, 1535, 1480, 1330, 1155 et 740 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,89 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,45 et 8,71 ppm (m) ; H_1 = 9,55 ppm (s) ; NH = 15,20 ppm .

Méthyl-2 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 195

Méthode A

A une solution de 1,5 g (0,0069 mole) de thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 1 litre de méthanol, on ajoute à 0° et sous agitation une solution de 1,6 g (0,038 mole) de diazométhane dans 150 cm^3 d'éther et on laisse agiter pendant 1 h 30 à cette température. On évapore à sec sous vide. La RMN révèle que le résidu est un mélange de méthyl-2 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de méthylthio-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 195 a. p = 1 g, F = 145°.

On sépare par chromatographie sur 20 g d'alumine ; le dérivé N-méthylé 195 est élué par un mélange benzène-hexane (75-25). On recristallise dans le benzène. Cristaux blancs, F = 170°, p = 0,32 g (0,00137 mole). Rdt = 20 %.

Analyse : $C_{11}H_8N_2S_2$

Calc. % :	C 56,90	H 3,47	N 12,07	S 27,56
Tr :	56,96	3,50	12,08	27,55

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3060 et 2920 cm^{-1} ; bandes à 1480, 1210, 1190, 1160, 955, 775 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : S CH_3 = 2,90 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,67 ppm (m) ; H_6 = 8,20 ppm (m) ; H_9 = 8,59 ppm (m) ; H_4 = 9.57 ppm (s).

Méthode B

A une solution de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 15 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide (H.M.P.T.) on ajoute une solution de 0,125 g (0,0054 at) de sodium dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide (H.M.P.T.) et on laisse en contact sous agitation à 100° pendant 1 h. On ajoute une solution de 1 g (0,0079 mole) de sulfate diméthylique dans 10 cm^3 d'H.M.P.T. et on chauffe à 100° pendant 17 h. Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau ; on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'éther éthylique p = 1,04 g, F = 200° C'est un mélange de méthyl-2 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine (58 %) et de méthylthio-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine (42 %), proportions qui ont été déterminées au moyen du spectre de RMN.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 et H_8 = 7,68 ppm (m) ; H_6 = 8,20 ppm (m) ; H_4 = 9,12 ppm (s) ; H_9 = 8,59 ppm (m) ; N-CH_3 = 4,29 ppm (s) S-CH_3 = 2,91 ppm (s).

Hydroxyméthyl-2 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **196**

Une solution de 1 g (0,0046 mole) de thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1 g (0,011 mole) de trioxyméthylène dans 10 cm^3 d'eau acidifiés à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique concentré est chauffée pendant 2h 30 au reflux. Après refroidissement, on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 200° (décomposition), soluble dans l'éthanol. p = 1,1 g (0,0044 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{11}H_8N_2OS_2$

Calc. % :	C	53,23	H	3,25	N	11,29	S 25,98
Tr :		53,13		3,25		11,55	26,09

Spectre IR (KBr) : bande OH à 3420 cm^{-1} ; bandes à 1490, 1450, 1305, 1155, 1055, 1035, 890, 770 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 = 6,14 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,73 ppm (m) ; H_6 = 8,24 ppm (m) ; H_4 = 9,15 ppm (s) ; H_9 = 9,90 ppm (m).

Cyanométhylthio-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **197**

A une solution de 0,125 g (0,0054 at) de sodium dans 10 cm^3 de H.M.P.T. on ajoute une solution de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 15 cm^3 de H.M.P.T., et on chauffe pendant 1h à 100°. On ajoute une solution de 0,415 g (0,0055 mole) de chloracétonitrile dans 10 cm^3 de H.M.P.T. et on chauffe pendant 2h à 100°. Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau, on essore, sèche et recristallise le précipite dans l'acétone.

Cristaux jaunes, F = 209°, soluble dans l'éthanol. p = 1,1 g (0,0048 mole) Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{12}H_7N_3S$

Calc. % :	C	56,03	H	2,74	N	16,34	S 24,88
Tr :		56,28		2,78		16,11	24,96

Spectre IR (KBr) : bandes à 1490, 1300, 1210, 1160, 1035, 840, 770 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 = 4,76 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,71 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,30 ppm (m) ; H_4 = 9,83 ppm (s).

Carboxyméthylthio-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **198**

On chauffe pendant 1 h à 100° une solution de 0,125 g (0,0054 at) de sodium et de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 25 cm^3 de H.M.P.T.. On ajoute 0,59 g (0,005 mole) d'acide monochloracétique dissous dans 10 cm^3 de H.M.P.T. et on chauffe pendant 17 h à 100° . Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau, on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 240° , p = 1,00 g (0,0036 mole) . Rdt = 70 % .

Analyse : $C_{12}H_8N_2O_2S$

Calc. % :	C 52,18	H 2,92	N 10,14	S 23,16
Tr :	52,34	2,93	10,00	22,85

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1495, 1310, 1280, 1210, 1190, 1050 et 730 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 α = 3,26 ppm (t) ; CH_2 β = 5,08 ppm (t) ; H_7 et H_8 = 7,72 ppm (m) ; H_6 = 8,22 ppm (m) ; H_4 = 9,14 ppm (s) ; H_9 = 9,83 ppm (m) .

β-cyanoéthyl-2 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **199**

A une solution de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acrylonitrile, on ajoute en agitant V gouttes d'une solution méthanolique à 40 % d hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthyl ammonium puis on chauffe au reflux pendant 1 h . Après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 236° , soluble dans l'éthanol. p = 1,18 g (0,0050 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{13}H_9N_3S_2$

Calc. % :	C 57,56	H 3,34	N 15,49	S 23,60
Tr :	57,59	3,34	15,24	23,78

Spectre IR (KBr) : bande C ≡ N à 2240 cm^{-1} ; bandes à 1490, 1445, 1375, 1310, 1150, 980, 890 et 725 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_2 = 4,55 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 8,13 ppm (m) ; H_6 = 8,37 ppm (m) ; H_9 = 9,06 ppm (m) ; H_4 = 9,92 ppm (s) .

Méthyl-3 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **200**

Méthode A

A une solution de 1 g (0,0046 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,125 g (0,0054 at) de sodium dans 25 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide chauffée pendant 1 h à 100° sous agitation, on ajoute une solution de 1 g (0,0079 mole) de sulfate diméthylique et on chauffe pendant 17 h à 150° . Après refroidissement, on verse dans 150 cm^3 d'eau. Le précipité est essoré, séché et cristallisé dans l'éther. Cristaux blancs, F = 227° , soluble dans l'éthanol. p = 0,3 g (0,0013 mole) . Rdt = 30 % .

Analyse : $C_{11}H_8N_2S_2$

Calc. % :	C 56,90	H 3,47	N 12,07	S 27,56
Tr :	56,70	3,36	12,02	27,36

Spectre de RMN (DMSO) : $N-CH_3$ = 4,25 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,70 ppm (m) ; H_6 = 8,23 ppm (m) ; H_9 = 8,49 ppm (m) ; H_1 = 9,24 ppm (s) .

Méthode B

A une solution de 1 g (0,024 mole) de diazométhane dans 100 cm^3 d'éther, on ajoute à 10° par petites fractions et en agitant 1 g (0,0046 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et on laisse en contact à cette température pendant 1 h . On essore le précipité constitué de matière première, et on concentre à sec sous vide la solution. Le *spectre de RMN* montre que le résidu est constitué d'un mélange de 30 % de méthyl-3 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **200** et de 70 % de méthylthio-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **200** .

Spectre de RMN (DMSO) : $S-CH_3$ = 2,89 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,70 ppm (m) ; H_6 = 8,19 ppm (m) ; H_9 = 8;53 ppm (m) ; H_1 = 9,89 ppm (s) .

Hydroxyméthyl-3 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **201**

Une solution de 1 g (0,0046 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1 g (0,011 mole) de trioxyméthylène dans 10 cm^3 d'eau acidifiés à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique concentré est chauffée pendant 2 h 30 au reflux. Après refroidissement, on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 230° (décomposition) soluble dans l'éthanol. p = 1,1 g (0,0043 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{11}H_8N_2OS_2$

Calc. % :	C 53,23	H 3,25	N 11,29	S 25,78
Tr :	53,26	3,21	11,39	25,74

Spectre IR (KBr) : bandes à 1590, 1505, 1365, 1315, 1175, 1025, 885, 765 et 750 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 = 6,01 ppm (d) ; OH = 7,08 ppm (t) ; H_7 et H_8 = 7,65 ppm (m) ; H_6 = 8,15 ppm (m) ; H_9 = 8,46 ppm (m) ; H_1 = 9,28 ppm (s).

Cyanométhylthio-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 202

A une solution de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,125 g (0,0054 at) de sodium dans 25 cm^3 de H.M.P.T. chauffée à 100° pendant 1 h, on ajoute une solution de 0,415 g (0,0055 mole) de chloracétonitrile dans 10 cm^3 de H.M.P.T. et on chauffe pendant 2 h à 100°. Après refroidissement, on verse dans 150 cm^3 d'eau, on essore, sèche et cristallise le précipité dans le chloroforme. Cristaux jaunes, F = 188°, sublimable à 210° sous 0,05 mm. p = 0,92 g (0,0036 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{12}H_7N_3S_2$

Calc. % :	C 56,03	H 2,74	N 16,36	S 24,88
Tr :	56,05	2,81	16,31	24,63

Spectre IR (KBr) : bandes CH_2 à 2980 et 2930 cm^{-1} ; bande $C \equiv N$ à 2240 cm^{-1} ; bandes à 1590, 1500, 1380, 1275, 1235, 1040, 760 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 = 4,71 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,72 ppm (m) ; H_6 = 8,25 ppm (m) ; H_9 = 8,58 ppm (m) ; H_1 = 10,00 ppm (s)

β-cyanoéthyl-3 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 203

A une solution de 1 g (0,0046 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 d'acrylonitrile, on ajoute V gouttes d'une solution méthanolique à 40 % d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthyl ammonium puis on chauffe au reflux pendant 1 h. Après refroidissement, on essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 215°, soluble dans l'éthanol, p = 1,2g (0,0044 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{13}H_9N_3S_2$

Calc. % :	C 57,56	H 3,34	N 15,49	S 23,60
Tr :	57,70	3,31	15,51	23,55

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3010 et 2930 cm^{-1} ; bande C ≡ N à 2240 cm^{-1} ; bandes à 1595, 1500, 1380, 1295, 1170, 1070, 830, 765, et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 α = 3,28 ppm (t) ; CH_2 β = 5,02 ppm (t) ; H_7 et H_8 = 7,68 ppm (m) ; H_6 = 8,16 ppm (m) ; H_9 = 8,45 ppm (m) ; H_1 = 9,32 ppm (s).

Méthyl carbométhoxythio-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **204**

Une solution de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 5 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N dans 25 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide est chauffée à 100° pendant 1 h. On ajoute une solution de 0,59 g (0,0050 mole) d'acide monochloracétique dans 10 cm^3 d'H.M.P.T. et on chauffe pendant 17 h à 150°. Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau froide. On essore, lave, sèche et cristallise le précipité dans l'acide acétique. Le produit est remis en suspension dans l'éther éthylique refroidi entre 0 et + 5°. On ajoute une solution de 1 g (0,0239 mole) de diazométhane et on maintient à température ambiante pendant 4 h. On essore et recristallise le précipité dans le méthanol. Cristaux jaunes, F = 211°, p = 0,7 g (0,0024 mole). Rdt = 50 %.

Analyse : $C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$

Calc. % :	C 53,80	H 3,47	N 9,65	S 22,04
Tr :	53,62	3,34	9,45	21,74

Spectre IR (KBr) : Bande CO à 1730 cm^{-1} ; bandes à 1505, 1300, 1160, 1040, 985, 765 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 3,63 ppm (s) ; CH_2 = 4,39 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,71 ppm (m) ; H_6 = 8,23 ppm (m) ; H_9 = 8,58 ppm (m) ; H_1 = 9,94 ppm (s).

Action du N-pipéridino-3 chloropropane sur la thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine .

A une solution de 1,09 g (0,0050 mole) de thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,125 g (0,0054 at) de sodium dans 25 cm^3 de H.M.P.T. chauffée pendant 1 h à 100°, on ajoute une solution de 0,9 g (0,0050 mole) de N-pipéridino-3 chloropropane dans 10 cm^3 d'hexaméthylphosphotriamide et on chauffe pendant 17 h à 100°. Après refroidissement, on verse dans 150 cm^3 d'eau. Le précipité gommeux est dissous dans un mélange de 1 g d'iodure de méthyle et de 50 cm^3 d'acétone. On essore et recristallise le précipité formé dans l'acétone. Cristaux jaunes. F = 260°, p = 1,6 g (0,0038 mole). Rdt = 80 %.

Le spectre de RMN de ce produit indique qu'il s'agit d'un mélange des monoiodométhylates de γ-N-pipéridinopropyl-3 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine (55 %) **205** et de γ-N-pipéridinopropylthio-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine (45 %) **206**.

Analyse : $C_{14}H_{24}N_3S_2I$

Calc. % :	C 47,00	H 4,98	N 8,65	S 13,21	I 26,14
Tr . :	46,94	5,00	8;39	12,90	25,94

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 2930 et 2850 cm^{-1} ; bandes à 1590, 1500, 1455, 1370, 1230, 1025, 940, 765 et 750 cm^{-1}.

Spectre de RMN :

Dérivé S-substitué (DMSO) : CH_2 hétérocycliques = 1,66 ppm (m) ; CH_2 α et β = 3,34 ppm (m) ; CH_2 γ = 4,81 ppm (t) ; H_7 et H_8 = 7,73 ppm (m) ; H_6 = 8,24 ppm (m) ; H_9 = 8,57 ppm (m) ; H_1 = 9,98 ppm (s).

Dérivé N-substitué (DMSO) : CH_2 hétérocycliques = 1,66 ppm (m) ; CH_2 α et β = 3,34 ppm (m) ; CH_2 γ = 4,81 ppm (t) ; H_7 et H_8 = 7,73 ppm (m) ; H_6 = 8,24 ppm (m) ; H_9 = 8,57 ppm (m) ; H_1 = 9,43 ppm (s).

Isopropylidènehydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **207** .

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute 0,70 g (0,0126 mole) d'acétone et on porte au reflux pendant 4 h ; on essore le précipité et on recristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 180°. Soluble dans l'acide acétique. p = 0,7 g (0,0027 mole). Rdt = 65 %

Analyse : $C_{13}H_{12}N_4S$

Calc. % :	C 60,93	H 4,72	N 21,87	S 12,49
Tr :	60,77	4,66	21,93	12,68

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3240 et 1625 cm^{-1} ; bandes CH à 2960 et 2900 cm^{-1} ; bandes à 1580, 1375, 1175, 1105, 1020, 925, 775, 765 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 2,42 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,52 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 7,94 ppm (m) ; H_4 = 9,96 ppm (s).

Benzylidènehydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **208**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute 1,34 g (0,0126 mole) de benzaldéhyde et on porte au reflux pendant 1 h ; après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 200° , soluble dans l'acide acétique. p = 1,2 g (0,004 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{17}H_{12}N_4S$

Calc. % :	C 67,09	H 3,98	N 18,41	S 10,52
Tr :	67,20	4,00	18,49	10,57

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3280 et 1610 cm^{-1} ; bandes à 1575, 1540, 1270, 1030, 940, 930, 775, 750 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (acide trifluoroacétique) : protons benzéniques massifs à 7,14 et 7,54 ppm. CH = 8,22 ppm (s) ; H_4 = 8,73 ppm (s).

s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **209**

On chauffe au reflux pendant 30 mn une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 25 cm^3 d'acide formique. On concentre à sec sous vide et on reprend le précipité dans 20 cm^3 d'eau. On essore, sèche et cristallise le précipité dans le méthanol. Cristaux blancs. F = 259° , soluble dans l'acide acétique. p = 0,9 g (0,0040 mole). Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{11}H_6N_4S$

Calc. % :	C 58,41	H 2,67	N 24,77	S 14,15
Tr :	58,45	2,80	24,60	14,34

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3110, 3050 et 2980 cm^{-1} ; bandes à 1590 1490, 1425, 1390, 1290, 1195, 1150, 970, 900, 765, 740, et 715 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_9 et H_{10} = 7,97 ppm (m) ; H_8 = 8,30 ppm (m) ; H_{11} = 8,87 ppm (m) ; H_3 = 9,51 ppm (s) ; H_6 = 9,94 ppm (s).

Méthyl-3 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **210**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 2 h . On évapore à sec sous vide et on recristallise dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 240° , soluble dans l'acide acétique. p = 1,00 g (0,0041 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{12}H_8N_4S$

Calc. % :	C 60,00	H 3,36	N 23,33	S 13,32
Tr :	60,12	3,32	23,28	13,48

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3040 et 2960 cm^{-1} ; bandes à 1590, 1490, 1425, 1390, 1290, 1180, 955, 760, 735 et 715 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 2,77 ppm (s) ; H_9 et H_{10} = 7,74 ppm (m) ; H_8 = 8,30 ppm (m) ; H_{11} = 8,74 ppm (m) ; H_6 = 9,36 ppm (s) .

Tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **211**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 d'une solution aqueuse à 10 % d'acide acétique, on ajoute une solution de 0,5 g (0,0081 mole) de nitrite de sodium dans 5 cm^3 d'eau et on laisse agiter à température ambiante pendant 1 h . On essore, sèche et cristallise le précipité dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 293° , p = 0,95 g (0,0041 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{10}H_5N_5S$

Calc. % :	C 52,87	H 2,22	N 30,83	S 14,09
Tr :	52,95	2,12	30,55	14,05

Spectre IR (KBr) : bande CH à 3060 cm^{-1} ; bandes à 1585, 1490, 1370, 1320, 1250, 965, 775 et 750 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : H_9 et H_{10} = 7,87 ppm (m) ; H_8 = 8,43 ppm (m) ; H_{11} = 8,81 ppm (m) ; H_6 = 9,69 ppm (s) .

Oxo-3 dihydro-2,3 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **212**

Un mélange de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3 -d] pyridazine et de 0,51 g (0,0084 mole) d'urée est chauffé sous agitation pendant 2 h à 170° ; après refroidissement on recristallise le solide formé dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F > 350° , p = 1,00 g (0,0041 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{11}H_6N_4OS$

Calc. % :	C	54,53	H	2,49	N	23,12	S 13,23
Tr :		54,82		2,29		23,37	13,38

Spectre IR (KBr) : bande CH à 3060 cm^{-1} ; bande CO à 1715 cm^{-1} ; bandes à 1520, 1490, 1300, 1185, 960 et 725 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_9 et H_{10} = 7,69 ppm (m) ; H_8 et H_{11} = 8,12 ppm (m) ; H_6 = 8,75 ppm (s) .

Chloro-3 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **213**

Un mélange de 1 g (0,0041 mole) du triazole **212** et de 2 g (0,0096 mole) de pentachlorure de phosphore en suspension dans 10 cm^3 d'oxychlorure de phosphore est chauffé en tube scellé pendant 24 h à 150° ; on évapore à sec sous vide et on hydrolyse par de la glace. On alcalinise la suspension par de l'ammoniaque diluée, essore le précipité et recristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 266° , p = 0,7 g (0,0027 mole). Rdt = 65 % .

Analyse : $C_{11}H_5ClN_4S$

Calc. % :	C	50,67	H	1,93	Cl	13,59	N 21,49	S 12,29
Tr :		50,42		2,04		13,29	21,20	12,19

Spectre IR (nujol) : bande CH à 3060 cm^{-1} ; bandes à 1595, 1495, 1430, 1200, 1170, 1045, 905, 770 et 740 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_7 et H_8 = 8,01 ppm (m) ; H_6 = 8,32 ppm (m) ; H_9 = 8,85 ppm (m) ; H_4 = 9,57 ppm (m) .

Méthylcarboxy-méthylidène hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 214

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute une solution de 1 g (0,0113 mole) d'acide pyruvique dans 10 cm^3 de méthanol et on agite à température ordinaire pendant 30 mn. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 305°, p = 1,04 g (0,0036 mole). Rdt = 85 %.

Analyse : $C_{13}H_{10}N_4O_2S$

Calc. % :	C 54,55	H 3,52	N 19,58	S 11,18
Tr :	54,69	3,52	19,50	10,99

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3270 et 3230 cm^{-1} ; bande CO à 1740 cm^{-1} ; bandes à 1605, 1555, 1480, 1320, 1060, 830 et 745 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 3,04 ppm (s) ; H_{10} et H_{11} = 7,92 ppm (m) ; H_9 = 8,23 ppm (m) ; H_{12} = 9,10 ppm (m) ; H_6 = 9,60 ppm (s).

H_4 méthyl-3 oxo-4 triazino-1,3,4 [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine 215

Une solution de 0,7 g (0,0025 mole) de l'hydrazone 214 dans 50 cm^3 d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 24 h. Après refroidissement, on évapore à sec sous vide et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux marrons, F > 330°, p = 0,55 g (0,0020 mole). Rdt = 85 %.

Analyse : $C_{13}H_8N_4OS$

Calc. % :	C 58,21	H 3,01	N 20,89	S 11,94
Tr :	58,17	3,06	21,05	11,99

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1532, 1490, 1475, 1100, 945, 775 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 3,04 ppm (s) ; H_{10} et H_{11} = 7,92 ppm (m) ; H_9 = 8,23 ppm (m) ; H_{12} = 9,10 ppm (m) ; H_6 = 9,60 ppm (s).

Hydrazide de la méthyl carboxyméthylidène hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **216**

A une solution de 0,6 g (0,0022 mole) du dérivé **215** dans 50 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0,3 g (0,0094 mole) d'hydrazine anhydre et on porte au reflux pendant 1 h. Après refroidissement on essore, sèche et recristallise le précipité dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F = 220°, p = 0,6 g (0,0020 mole). Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{13}H_{10}N_6OS$

Calc. % :	C 51,98	H 4,02	N 27,98	S 10,67
Tr :	52,10	3,97	28,12	10,60

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3170 et 3000 cm^{-1} ; bande CO à 1670 cm^{-1} ; bandes à 1605, 1560, 1480, 1265, 1065 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 2,71 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,97 ppm (m) ; H_6 et H_9 = 8,15 ppm (m) ; H_4 = 9,39 ppm (s).

H_4 phényl-3 oxo-4 triazino-1,3,4 [1,2-b] benzo (b) thiéno [3,2-d] pyridazine **217**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute une solution de 1 g (0,0067 mole) d'acide phényl glyoxylique dans 10 cm^3 de méthanol et on porte au reflux pendant 30 mn sous agitation. Après refroidissement, on essore le précipité et on le porte au reflux dans l'acide acétique pendant 12 h. On essore et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 295°, p = 0,35 g (0,00105 mole). Rdt = 25 %.

Analyse : $C_{18}H_{10}N_4OS$

Calc. % :	C 65,45	H 3,05	N 16,96	S 9,78
Tr :	65,22	2,85	16,70	9,87

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1700 cm^{-1} ; bandes à 1520, 1410, 1300, 1270, 1165, 1020, 950, 790, 745 et 730 cm^{-1}.

Isopropylidène hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **218**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute 0,70 g (0,0126 mole) d'acétone et on porte au reflux pendant 4 h. On essore le précipité et on recristallise dans l acétone. Cristaux jaunes, F = 218°, soluble dans l acide acétique. p = 0,7 g (0,0027 mole). Rdt = 65 %

Analyse : $C_{13}H_{12}N_4S$

Calc. % :	C 60,93	H 4,72	N 21,87	S 12,49
Tr :	61,10	4,71	22,06	12,69

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3170 cm^{-1} ; bandes à 1545, 1120, 1020, 770 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_3 = 1,99 ppm (s) et 2,04 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,54 ppm (m) ; H_6 = 8,24 ppm (m) ; H_9 = 8,55 ppm (m) ; H_1 = 9,41 ppm (s) ; NH = 3,25 ppm (s).

Benzylidène hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 219

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute 1,34 g (0,00126 mole) de benzaldéhyde et on porte au reflux pendant 1 h ; après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F = 348°, p = 0,55 g (0,0018 mole). Rdt = 55 %.

Analyse : $C_{17}H_{12}N_4S$

Calc. % :	C 67,09	H 3,98	N 18,41	S 10,52
Tr :	67,14	4,04	18,19	10,28

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 2970 et 2800 cm^{-1} ; bandes à 1560, 1425, 1340, 1040, 750 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : C_6H_5 = 7,45 ppm (m) ; H_7 et H_8 = 7,79 ppm (m) ; H_6 = 8,18 ppm (m) ; CH = 8,18 ppm (m) ; H_9 = 8,40 ppm (m) ; H_1 = 9,29 ppm (s).

N1-(benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazinyl-4) N2-β cyanoéthylhydrazine 220

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 30 cm^3 d'acrylonitrile, on ajoute V gouttes d'une solution méthanolique à 40 % d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthylammonium et on laisse en contact sous agitation pendant 2 h. On porte ensuite au reflux et on arrête le chauffage dès le début de celui-ci. On essore après refroidissement et recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 233°. p = 0,8 g (0,0030 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{13}H_{11}N_5S$

Calc. % :	C 57,98	H 4,12	S 11,88	N 26,01
Tr :	58,03	3,98	12,06	25,99

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3270 et 1630 cm^{-1} ; bandes CH à 3150, 2940 et 2910 cm^{-1} ; bande C ≡ N à 2240 cm^{-1} ; bandes à 1510, 1415, 1190, 1025, 910, 760 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : CH_2 = 4,33 ppm (t) et 3,11 ppm (t) ; NH = 5,37 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,69 ppm (m) ; H_6 = 8,16 ppm (m) ; H_9 = 8,52 ppm (m) ; H_1 = 9,53 ppm (s).

s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **221**

Une solution de 0,71 g (0,0030 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 d'acide formique est portée au reflux pendant 30 mn. On concentre à sec sous vide, et on reprend le précipité dans 20 cm^3 d'eau ; on essore, sèche et cristallise le précipité dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux blancs, F = 300°, p = 0,52g (0,0023 mole). Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{11}H_6N_4S$

Calc. % :	C 58,41	H 2,67	N 24,77	S 14,15
Tr :	58,53	2,73	24,58	14,04

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3120, 3050 et 2990 cm^{-1} ; bandes à 1505, 1415, 1335, 1025, 900, 760 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_9 et H_{10} = 7,95 ppm (m) ; H_8 = 8,28 ppm (m) ; H_{11} = 8,47 ppm (m) ; H_1 = 9,73 ppm (s) ; H_4 = 9,81 ppm (s).

Méthyl-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **222**

On porte au reflux pendant 2 h une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 100 cm^3 d'acide acétique. On concentre à demi volume, essore et cristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 280°, p = 0,9 g (0,0038 mole). Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{12}H_8N_4S$

Calc. % :	C 60,00	H 3,36	N 23,33	S 13,32
Tr :	59,82	3,45	23,06	13,35

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3035 et 3000 cm^{-1} ; bandes à 1600, 1510, 1480, 1360, 1220, 945, 770 et 740 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 3,22 ppm (s) ; H_9 et H_{10} = 7,90 ppm (m) ; H_8 = 8,22 ppm (m) ; H_{11} = 8,57 ppm (m) ; H_1 = 9,67 ppm (s).

H_4 oxo-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **223**

Un mélange de 3 g (0,0127 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1,53 g (0,025 mole) d'urée, est chauffée à 160° - 170° pendant 2 h ; après refroidissement on recristallise le solide formé dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F > 350°, p = 2,5 g (0,0106 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{11}H_6N_4OS$

Calc. % :	C 54,53	H 2,49	N 23,12	S 13,23
Tr :	54,69	2,45	23,08	13,18

Spectre IR (KBr) : bande CH à 3000 cm^{-1} ; bande CO à 1700 cm^{-1} ; bandes à 1610, 1530, 1420, 1300, 1205, 1100, 915, 800 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_9 et H_{10} = 7,72 ppm (m) ; H_8 et H_{11} = 8,15 ppm (m) H_1 = 9,03 ppm (s).

Chloro-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **224**

Un mélange de 1,2 g (0,0049 mole) du triazole **223** et de 2 g (0,0096 mole) de pentachlorure de phosphore en suspension dans 10 cm^3 d'oxychlorure de phosphore est chauffé en tube scellé à 150° pendant 10 h. On évapore à sec sous vide et on hydrolyse par de la glace. On alcalinise la suspension par de l'ammoniaque diluée, essore le précipité et recristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 280°, p = 0,4 g (0,00154 mole). Rdt = 35 %.

Analyse : $C_{11}H_5ClN_4S$

Calc. % :	C 50,67	H 1,93	Cl 13,59	N 21,49	S 12,29
Tr :	50,72	2,24	13,44	21,35	12,23

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3020 et 2980 cm^{-1} ; bandes à 1500, 1470, 1415, 1210, 900, 755 et 730 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_9 et H_{10} = 7,98 ppm (m) ; H_8 = 8,28 ppm (m) ; H_{11} = 8,61 ppm (m) ; H_1 = 9,75 ppm (s).

Amino-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **225**

A une suspension de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'eau, on ajoute une solution de 0,45 g (0,00425 mole) de bromure de cyanogène dans 20 cm^3 d'eau refroidie à 0° ; on laisse agiter pendant 30 mn à 0° puis on porte au reflux pendant 3 h. On essore le précipité et on cristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F > 350°, p = 0,7 g (0,0029 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{11}H_7N_5S$

Calc. % :	C 54,77	H 2,93	N 29,04	S 13,27
Tr :	54,76	2,93	28,82	13,03

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3340 et 1640 cm^{-1} ; bande CH à 3050 cm^{-1} ; bandes à 1560, 1345, 1020, 910, 750 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_9 et H_{10} = 7,79 ppm (m) ; H_8 = 8,12 ppm (m) ; H_{11} = 8,39 ppm (m) ; H_1 = 9,27 ppm (s).

H_4 thioxo-4 s-triazolo [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **226**

A une solution de 2 g (0,0084 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 de méthanol, on ajoute 2,7 g (0,027 mole) d'isothiocyanate d'allyle et on porte au reflux pendant 19 h. On essore le précipité, on le remet en solution dans 20 cm^3 d'acide acétique et on chauffe au reflux pendant 30 mn. On essore les cristaux formés après refroidissement et on recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F > 350° p = 1,2 g (0,0046 mole). Rdt = 55 %.

Analyse : $C_{11}H_6N_4S_2$

Calc. % :	C 51,14	H 2,34	N 21,69	S 24,82
Tr :	51,08	2,29	21,41	24,59

Spectre IR (nujol) : bande C=S à 1225 cm^{-1} ; bandes à 1600, 1530, 1075, 940, 900, 770, 740 et 725 cm^{-1}.

Tétrazolo [1,5-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **227**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 60 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % , on ajoute une solution de 0,5 g (0,0072 mole) de nitrite de sodium dans 10 cm^3 d'eau et on laisse agiter à température ambiante pendant 1 h . On essore, lave à l'eau, sèche le précipité et recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 240° , p = 0,92 g (0,0036 mole) . Rdt = 85%.

Analyse : $C_{10}H_5N_5S$

Calc. % :	C 52,87	H 2,22	N 30,83	S 14,09
Tr :	52,78	2,21	30,86	14,30

Spectre IR (KBr) : bandes à 1600, 1475, 1335, 1105, 965, 765 et 745 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_9 et H_{10} = 7,87 ppm (m) ; H_8 = 8,17 ppm (m) ; H_{11} = 8,53 ppm (m) ; H_1 = 9,55 ppm (s) .

Méthylcarboxy-méthylidène hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **228**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 50 cm^3 de méthanol, on ajoute une solution de 1 g (0,011 mole) d'acide pyruvique dans 10 cm^3 de méthanol et on agite à température ordinaire pendant 30 mn. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 260°, p = 1 g (0,0039 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{13}H_{10}N_4O_2S$

Calc. % :	C 54,55	H 3,52	N 19,58	S 11,18
Tr :	54,47	3,68	19,30	11,45

Spectre IR (nujol) : bande NH à 3430 cm^{-1} ; bande CH à 3170 cm^{-1} ; bande CO à 1760 cm^{-1} ; bandes à 1375, 1120 et 760 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 2,48 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 8,06 ppm (m) ; H_6 = 8,35 ppm (m) ; H_9 = 8,70 ppm (m) ; H_1 = 9,77 ppm (s) .

H_4 oxo-4 méthyl-5 triazino-1,3,4 [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **229**

Une solution de 3,8 g (0,0132 mole) de l'hydrazone **228** dans 300 cm^3 d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 24 h . Après refroidissement on essore les cris-

taux et on recristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 328°, p = 3 g (0,0112 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{13}H_8N_4OS$

Calc. % :	C 58,21	H 3,01	N 20,89	S 11,94
Tr :	58,21	3,00	20,84	11,92

Spectre IR (nujol) : bande CH à 3040 cm^{-1} ; bande CO à 1690 cm^{-1} ; bandes à 1490, 1370, 1220, 1095, 835, 775 et 760 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : CH_3 = 2,91 ppm (s) ; H_{10} et H_{11} = 8,06 ppm (m) ; H_9 = 8,35 ppm (m) ; H_{12} = 8,70 ppm (m) ; H_1 = 9,88 ppm (s).

Hydrazide de la méthylcarboxy-méthylidène hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **230**

A une suspension de 0,5 g (0,0018 mole) du dérivé **229** dans 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute 3 g (0,094 mole) d'hydrazine anhydre et on porte au reflux pendant 1 h. Après refroidissement, on essore, sèche et recristallise le précipité dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes vifs F = 360°, p = 0,5 g (0,0016 mole). Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{13}H_{12}N_6OS$

Calc. % :	C 51,98	H 4,03	N 27,98	S 10,67
Tr :	51,89	4,13	27,58	10,57

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3420, 3280 et 3200 cm^{-1} ; bandes CH à 3030 cm^{-1} ; bande CO à 1670 cm^{-1} ; bandes à 1605, 1560, 1270, 1065 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : CH_3 = 2,04 ppm (s) ; H_7 et H_8 = 7,50 ppm (m) ; H_6 = 7,77 ppm (m) ; H_9 = 8,08 ppm (m) ; H_1 = 9,37 ppm (s).

H_4 oxo-4 phényl-5 triazino-1,3,4 [1,2-b] benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **231**

A une solution de 1 g (0,0042 mole) d'hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute une solution de 1 g (0,0066 mole) d'acide phényl glyoxylique dans 10 cm^3 de méthanol et on porte au reflux pendant 30 mn. Après refroidissement, on essore le précipité et on le porte au reflux dans l'anhydride acétique pendant 5 h. On essore et recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes. F=375°, p = 0,6 g (0,0018 mole). Rdt = 45 %.

Analyse : $C_{18}H_{10}N_4OS$

Calc. % :	C 65,45	H 3,05	N 16,96	S 9,68
Tr :	65,51	3,21	16,84	9,54

Spectre IR (nujol) : Bande CO à 1695 cm^{-1} ; bandes à 1380, 1280, 1125, 1025, 790 et 770 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : protons 9, 10, 11 et protons benzéniques à 7,22 ppm (m) ; 7,54 ppm (m) ; et 7,83 ppm (m) ; H_{12} = 8,18 ppm (m) ; H_1 = 9,24 ppm (s).

6 – SUBSTITUTIONS ELECTROPHILES.

Nitro-8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **235**

A une solution de 1 g (0,0054 mole) de benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré et refroidie à 0° on ajoute goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 d'acide nitrique fumant. On laisse sous agitation pendant 1 h à Cette température puis on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 280°, p = 0,83 g (0,0036 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{10}H_5N_3O_2S$

Calc. % :	C 51,96	H 2,18	N 18,18	S 13,84
Tr :	52,03	2,28	17,97	14,00

Spectre IR (KBr) : bandes à 1595, 1505, 1490, 1350, 1225, 1110, 1020, 960, 885 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_6 = 8,64 ppm (d) ; H_7 = 8,94 ppm (q) ; H_9 = 9,79 ppm (d) ; H_4 = 10,28 ppm (d) ; H_1 = 10,58 ppm (d) ; $J_{H_6H_9}$ = 9,2 Hz ; $J_{H_6H_8}$ = 2 Hz.

Dinitro-6,8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **236**

A une solution de 1 g (0,0054 mole) de benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3

d'acide nitrique fumant puis on chauffe à 60° pendant 1 h. Après refroidissement on verse sur 50 g de glace pilée, on essore, lave à l'eau et recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F > 340°, p = 1,2 g (0,0042 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_4N_4O_4S$

Calc. % :	C 43,49	H 1,46	N 20,29	S 11,58
Tr :	43,58	1,62	20,05	11,62

Spectre IR (KBr) : bande CH à 3085 cm^{-1} ; bandes à 1600, 1570, 1515, 1345, 1325, 1250, 1045, 905, 790 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_7 = 9,27 ppm (d) ; H_9 = 9,60 ppm (d) ; H_4 = 9,85 ppm (d) ; H_1 = 10,24 ppm (d) ; $J_{H_1H_4}$ = 1 Hz ; $J_{H_7H_9}$ = 1,96 Hz.

Amino-8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **237**

Une solution de 0,25 g (0,001 mole) de nitro-8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 2 g (0,063 mole) d'hydrazine hydratée dans 20 cm^3 d'éthanol est chauffée à 60° sous agitation pendant 10 mn, puis on ajoute progressivement 1 g de nickel de Raney en suspension dans l'éthanol. Après la fin de l'addition on laisse sous agitation pendant 2 h à température ambiante. On filtre et évapore à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 240°, soluble dans le méthanol, p = 0,2 g (0,001 mole). Rdt = 90 %.

Analyse : $C_{10}H_7N_3S$

Calc. % :	C 59,70	H 3,51	N 20,89	S 15,91
Tr :	59,49	3,60	20,59	15,68

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3185 et 1645 cm^{-1} ; bandes à 1600, 1505, 1500, 1440, 1350, 1330, 1220, 1100, 970, 880, 850 et 795 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : NH_2 = 5,58 ppm (s) ; H_7 = 7,18 ppm (q) ; H_6 = 7,93 ppm (d) ; H_9 = 7,75 ppm (d) ; H_1 et H_4 = 9,96 ppm (s).

Sulfonyl-8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **238**

On dissout progressivement et sous agitation 1 g (0,0054 mole) de benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 d'acide sulfurique concentré contenant 20 % d'anhydride sulfurique, puis on porte à 80° pendant 1 h. Après refroidissement, on verse

dans 50 g de glace pilée, on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'eau. Cristaux blancs, F > 350°, p = 0,9 g (0,0029 mole). Rdt = 60 %.

Analyse : $C_{10}H_6N_2O_3S_2, 2H_2O$

Calc. % :	C	39,74	H	3,34	N	9,27	S 21,12
Tr :		39,84		3,11		8,99	21,31

Bromo-8 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine 239

Méthode A

On chauffe pendant 2 h à 70° une solution de 1 g (0,0054 mole) de benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 15 cm^3 de brome pur, on évapore à sec sous vide et on reprend le résidu dans 10 cm^3 de solution d'hydroxyde de sodium 2 N que l'on porte à ébullition pendant 15 mn. Après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 200°, soluble dans l'acétone, sublimable à 230° sous 0,05 mn, p = 0,35 g (0,0013 mole). Rdt = 25 %.

Analyse : $C_{10}H_5BrN_2S$

Calc. % :	C	45,29	H	1,90	N	10,56	S 12,09	Br 30,15
Tr :		45,43		2,09		10,34	11,94	30,38

Spectre IR (KBr) : bandes à 1535, 1500, 1400, 1220, 1215, 1015, 955, 815 et 735 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 = 7,90 ppm (q) ; H_8 = 8,29 ppm (q) ; H_9 = 8,97 ppm (q) ; H_4 = 10,09 ppm (d) ; H_1 = 10,25 ppm (d) ; $J_{H_8H_7}$ = 8,97 Hz ; $J_{H_7H_9}$ = 2,2 Hz ; $J_{H_8H_9}$ = 0,6 Hz ; $J_{H_1H_4}$ = 1,50 Hz.

Méthode B

On dissout 1 g (0,0034 mole) de bromo-8 hydrazino-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,078 g (0,0034 at) de sodium et de 100 cm^3 d'éthanol puis on chauffe à 70° pendant 1 h en faisant barboter de l'oxygène dans la solution. On évapore à sec sous vide et on reprend le résidu dans 20 cm^3 d'eau. On essore, sèche et cristallise dans l'éthanol. F = 200°, p = 0,50 g (0,0019 mole). Rdt = 55 %. Le *spectre IR* et le *spectre de RMN* sont identiques à ceux du composé obtenu par la méthode A.

Méthode C

On dissout 1 g (0,0034 mole) de bromo-8 hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,078 g (0,0034 at) de sodium et de 200 cm^3 d'éthanol, et on laisse agiter à température ordinaire pendant 2 h. On chauffe ensuite au reflux pendant 1 h 30, on filtre et évapore à sec sous vide. Le résidu est repris dans 20 cm^3 d'eau, essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol. F = 200°, p = 0,65 g (0,0024 mole) Rdt = 70 %. Le *spectre IR* et le *spectre de RMN* sont identiques à ceux du dérivé obtenu par la méthode A.

Nitro-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **240**

A une solution de 1 g (0,0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 d'acide nitrique fumant. On laisse agiter 1 h à cette température puis on verse sur 50 g de glace pilée. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs. F > 350°, p = 1,24 g (0,0049 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_5N_3O_3S$

Calc. % :	C 48,59	H 2,04	N 17,00	S 12,84
Tr :	48,57	1,93	16,83	12,99

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3295 cm^{-1} ; bande CO très forte à 1660 cm^{-1} ; bandes à 3080, 1495, 1335, 1165, 1110, 960, 785 et 760 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_6 = 7,93 ppm (d) ; H_7 = 8,17 ppm (q) ; H_4 = 8,53 ppm (s) ; H_9 = 9,35 ppm (d).

Dinitro-6,8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **241**

A une solution de 1 g (0,0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré, on ajoute goutte à goutte sous agitation, 5 cm^3 d'acide nitrique fumant et on maintient la température entre 5° et 10°. On chauffe ensuite pendant 1 h à 40° ; après refroidissement, on verse sur 50 g de glace pilée, on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 350°, p = 1,5 g (0,0049 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_4N_4O_5S$

Calc. % :	C	41,11	H	1,38	N	19,18	S 10,94
Tr :		41,25		1,28		19,27	11,20

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3265 cm^{-1} ; bande CO très intense à 1665 cm^{-1} ; bande à 1510, 1335, 1100, 965, 920, 865, 765, 745, 725 et 670 cm^{-1} .

Dinitro-6,8 chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **242**

On chauffe au reflux pendant 3 h un mélange de 1 g (0,0034 mole) de dinitro-6,8 oxo-1 dihydro-12 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine, et de 0,8 g (0,001 mole) de pyridine dans 100 cm^3 d'oxychlorure de phosphore et on évapore à sec sous vide. On hydrolyse le résidu par 100 cm^3 d'eau et on alcalinise par une solution d'ammoniaque diluée. On essore, sèche et recristallise le précipité dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux blancs, F = 269° , p = 1,1 g (0,0034 mole) . Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{10}H_3ClN_4O_4S$

Calc. % :	C	38,66	H	0,97	N	18,03	S	10,32	Cl 11,41
Tr :		38,72		1,05		17,88		10,31	11,55

Spectre IR (KBr) : bandes à 3080, 1610, 1575, 1515, 1335, 1325, 1315, 1235, 1050, 790, 745, 730 et 675 cm^{-1} .

Nitro-8 chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **243**

On chauffe au reflux pendant 2 h un mélange de 1 g (0,0041 mole) de nitro-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,8 g (0,001 mole) de pyridine dans 100 cm^3 d'oxychlorure de phosphore puis on évapore à sec sous vide. On hydrolyse le résidu par 100 cm^3 d'eau et on alcalinise par une solution d'ammoniaque diluée. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 275° , soluble dans l'acétonitrile. p = 0,8 g (0,003 mole) . Rdt = 75 % .

Analyse : $C_{10}H_4ClN_3O_2S$

Calc. % :	C	45,20	H	1,52	N	15,81	S	12,07	Cl 13,34
Tr :		45,23		1,60		15,60		11,84	13,54

Spectre IR (KBr) : bandes à 3060, 1595, 1520, 1500, 1490, 1350, 1210, 1165, 1035, 895, 855, 830, 785, 730 et 640 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_6 = 8,23 ppm (d) ; H_7 = 8,47 ppm (q) ; H_9 = 9,74 ppm (q) ; H_4 = 9,95 ppm (s).

Bromo-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **244**

On laisse en contact sous agitation à température ordinaire 1 g (0,0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 de brome, puis on évapore à sec sous vide. Le résidu est recristallisé dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 275° soluble dans l'éthanol, sublimable à 270° sous 0,05 mm. p = 1,2 g (0,0043 mole). Rdt = 85 %.

Analyse : $C_{10}H_4BrN_2OS$

Calc. % :	C	42,87	H	1,43	N	10,00	S	11,44	Br 28,52
Tr :		42,59		1,49		9,85		11,24	28,80

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3130 cm^{-1} ; bande CO très intense à 1630 cm^{-1} ; bandes à 3030, 1490, 1170, 1010, 1000, 960 et 780 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 = 7,75 ppm (q) ; H_6 = 8,14 ppm (d) ; H_4 = 8,72 ppm (s) ; H_9 = 8,79 ppm (d) ; $J_{H_7H_9}$ = 1,56 Hz ; $J_{H_6H_7}$ = 6,88 Hz.

Bromo-8 chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **245**

On chauffe au reflux pendant 1 h 30 une suspension de 1 g (0,0036 mole) de bromo-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1 g (0,0012 mole) de pyridine dans 50 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. On évapore à sec, on hydrolyse par 50 cm^3 d'eau et on alcalinise par une solution d'ammoniaque diluée. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétonitrile. Cristaux blancs, F = 265°, soluble dans l'éthanol, sublimable à 220° sous 0,05 mm, p = 0,7 g (0,0023 mole). Rdt = 65%.

Analyse : $C_{10}H_4BrClN_2S$

Calc. % :	C	40,09	H	1,34	N	9,35	S	10,70	Br 26,67 Cl 11,83
Tr :		40,20		1,43		9,13		10,49	26,93 11,54

Spectre IR (KBr) : bandes à 1525, 1480, 1315, 1210, 1200, 1155, 1030, 1000, 845, 810, 800 et 645 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_6 et H_7 = 8,22 ppm (m) ; H_9 = 9,43 ppm (m) ; H_4 = 10,19 ppm (s).

Chlorosulfonyl-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **246**

On chauffe pendant 1 h à 60° une solution de 1 g (0,0049 mole) d'oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 de chlorhydrine sulfurique. Après refroidissement, on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée, on essore, lave à l'eau, sèche et cristallise dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 305°, p = 1,2 g (0,0036 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_5N_2O_3S_2Cl$

Calc. % :	C 39,93	H 1,67	N 9,31	S 21,32	Cl 11,78
Tr :	40,07	1,79	9,29	21,27	11,54

Spectre IR (KBr) : bande NH à 3240 cm^{-1} ; bande CO très intense à 1645 cm^{-1} ; bandes à 3040, 2880, 1500, 1360, 1175, 1160, 1010, 960, 890, 825, 620, 605, 570, 555 et 515 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_6 et H_7 = 8,39 ppm (s) ; H_4 = 8,95 ppm (s) ; H_9 = 9,59 ppm (s).

Amino-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **247**

Une solution de 1 g (0,0041 mole) de nitro-8 oxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1 g (0,0012 mole) d'acétate de sodium dans 400 cm^3 d'éthanol absolu est hydrogénée à température ambiante et à pression ordinaire en présence de charbon palladié à 5 %. On filtre, concentre à sec sous vide et cristallise le résidu dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 335°, sublimable à 280° sous 0,05 mm. p = 0,6 g (0,0028 mole). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{10}H_7N_3OS$

Calc. % :	C 55,30	H 3,25	N 19,35	S 14,74
Tr :	55,32	3,29	19,53	14,85

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3420, 3320, 3200 et 3120 cm^{-1} ; bande CO à 1620 cm^{-1} ; bandes à 1495, 1440, 1295, 1080, 1000, 855 et 810 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : NH_2 = 5,39 ppm (s) ; H_7 = 7,00 ppm (q) ; H_8 = 7,71 ppm (q) ; H_9 = 7,94 ppm (q) ; H_4 = 8,35 ppm (s) ; NH = 12,89 ppm (s) ; $J_{H_7 H_9}$ = 2,29 Hz ; $J_{H_8 H_7}$ = 8,50 Hz ; $J_{H_8 H_9}$ = 0,45 Hz .

Bromo-8 thioxo-1 dihydro-1,2 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **248**

On chauffe au reflux pendant 2 h une solution de 1 g (0,0034 mole) de bromo-8 chloro-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,5 g (0,0066 mole) de thiourée dans 100 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement, on essore le précipité. On sèche et recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F = 355° , soluble dans l'acide acétique. p = 0,7 g (0,0024 mole) . Rdt = 70 % .

Analyse : $C_{10} H_5 N_2 S_2 Br$

Calc. % :	C	40,41	H	1,69	N	9,42	S	21,57	Br 26,88
Tr :		40,25		1,84		9,23		21,69	26,68

Spectre IR (KBr) : bande CH à 3125 cm^{-1} ; bande C=S à 1285 cm^{-1} ; bandes à 1505, 1460, 1420, 1050, 1000 , 875 et 750 cm^{-1} ;

Nitro-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **249**

A une solution de 1 g (0,0049 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré refroidie à −15° , on ajoute sous agitation 5 cm^3 d'acide nitrique fumant et on maintient à cette température pendant 1 h . On hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée, on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 360° , p = 1,2 g (0,0048 mole) Rdt = 95 % .

Analyse : $C_{10} H_5 N_3 O_3 S$

Calc. % :	C	48,59	H	2,04	N	17,00	S 12,84
Tr :		48,80		2,11		16,86	12,84

Spectre IR (KBr) : bande CO très intense à 1675 cm^{-1} ; bandes à 3095, 1505, 1495, 1345, et 775 cm^{-1} .

Dinitro-6,8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **250**

A une solution de 2 g (0,0098 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 d'acide sulfurique refroidie à 0° on ajoute goutte à goutte et sous agitation 10 cm^3 d'acide nitrique fumant puis on chauffe pendant 1 h à 40° . Après refroidissement, on hydrolyse en versant sur 100 g de glace pilée ; on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 350°, p = 2,7 g (0,0093 mole) . Rdt = 90 % .

Analyse : $C_{10}H_4N_4O_5S$

Calc. % :	C	41,11	H	1,38	N	19,18	S 10,94
Tr :		41,30		1,57		19,36	10,80

Spectre IR (nujol) : bande C=O à 1650 cm^{-1} ; bandes à 1380, 1340, 1320, 1155, 1005, 920, 890, 780, 755 et 735 cm^{-1}.

Nitro-8 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **251**

On porte au reflux un mélange de 1 g (0,0041 mole) de nitro-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1 g (0,0011 mole) de pyridine dans 100 cm^3 d'oxychlorure de phosphore, on arrête le chauffage dès dissolution et on evapore à sec sous vide. Le résidu est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau et alcalinisé par une solution d'ammoniaque. On essore, lave à l'eau et sèche le précipité, on recristallise dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 268° , soluble dans l'éthanol. p = 0,3 g (0,0011 mole) . Rdt = 27 % .

Analyse : $C_{10}H_4ClN_3O_2S$

Calc. % :	C	45,20	H	1,52	Cl	13,34	N 15,80	S 12,07
Tr :		45,42		1,75		13,36	15,62	11,88

Spectre IR (KBr) : bandes à 1595, 1570, 1540, 1500, 1490, 1345, 1265, 1030, 995, 910, 770 et 730 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CF_3COOH) : H_6 = 8,21 ppm (d) ; H_7 = 8,41 ppm (q) ; H_9 = 9,27 ppm (d) ; H_1 = 10,09 ppm (s) ; $J_{H_7H_9}$ = 2,2 Hz ; $J_{H_7H_6}$ = 9,1 Hz .

Dinitro-6,8 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **252**

On chauffe au reflux un mélange de 1 g (0,0034 mole) de dinitro-6,8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 1 g (0,0010 mole) de pyridine dans 100 cm^3 d'oxychlorure de phosphore, jusqu'à dissolution complète ; on prolonge le reflux pendant encore 15 mn puis on évapore à sec sous vide. Le résidu est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau, alcalinisé par une solution d'ammoniaque et on essore le précipité puis recristallise dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 266°, soluble dans l'éthanol. p = 0,9 g (0,0032 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_3ClN_4O_4S$

Calc. % :	C 38,66	H 0,97	N 18,03	S 10,32	Cl 11,41
Tr :	38,50	0,85	18,05	10,36	11,44

Spectre IR (KBr) : bandes à 1640, 1610, 1520, 1330, 1260, 1110, 1045, 915, 775, 745 et 725 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_7 = 9,71 ppm (d) ; H_9 = 10,06 ppm (d) ; H_1 = 10,73 ppm (s) ; $J_{H_7H_9}$ = 1,97 Hz.

Dinitro-6,8 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **253**

On chauffe au reflux sous agitation pendant 2 h un mélange de 1 g (0,0032 mole) de dinitro-6,8 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,3 g (0,039 mole) de thiourée dans 20 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement, on essore le précipité. On recristallise dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 330°, p = 0,8 g (0,0026 mole). Rdt = 80 %.

Analyse : $C_{10}H_4N_4O_4S_2$

Calc. % :	C 38,97	H 1,31	N 18,18	S 20,77
Tr :	39,20	1,52	18,09	20,61

Spectre IR (KBr) : bande C=S à 1230 cm^{-1} ; bandes à 1610, 1535, 1520, 1330, 1310, 990, 775, 745 et 725 cm^{-1}.

Chlorosulfonyl-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **254**

On chauffe pendant 1 h à 60°. 1 g (0,0049 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 de chlororhydrine sulfurique. Après re-

froidissement, on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée ; on essore, lave à l'eau, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 285°, p = 1,1 g (0,0037 mole). Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{10}H_5ClN_2O_3S_2$

Calc. % :	C 39,93	H 1,67	N 9,31	S 21,32	Cl 11,78
Tr :	39,87	1,68	9,50	21,60	11,65

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1650 cm^{-1} ; bandes à 1365, 1170, 805, 720, 650, 540 et 520 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_6 et H_7 = 8,46 ppm (s) ; H_9 = 9,23 ppm (s) ; H_1 = 9,30 ppm (s).

Bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **255**

On laisse agiter pendant 12 h à température ordinaire, une solution de 4,1 g (0,022 mole) d'oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 20 cm^3 de brome. On évapore à sec sous vide et on reprend le résidu dans 500 cm^3 d'éthanol bouillant. Après refroidissement, on essore les cristaux et on recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, F = 360º sublimable à 250° sous 0,05 mm. p = 4,4 g (0,0157 mole). Rdt = 75 %.

Analyse : $C_{10}H_5BrN_2OS$

Calc. % :	C 42,72	H 1,59	N 9,96	S 11,40	Br 28,42
Tr :	42,83	1,84	9,99	11,24	28,26

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes à 1410, 1345, 1265, 1125, 1060, 940, 860, 805, 785, 710, 600, 540, 495 et 460 cm^{-1}.

Bromo-8 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **256**

On chauffe au reflux jusqu'à dissolution une suspension de 4,4 g (0,0157 mole) de bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 4,4 g (0,056 mole) de pyridine dans 150 cm^3 d'oxychlorure de phosphore ; après dissolution on maintient le chauffage pendant 1 h. On évapore à sec sous vide, le résidu est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau et alcalinisé par une solution d'ammoniaque. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acétone. Cristaux blancs, F = 202°, p = 2,2 g (0,0074 mole) Rdt = 47 %.

Analyse : $C_{10}H_4BrClN_2S$

Calc. % :	C	40,09	H	1,34	N	9,35	S	10,70	Cl 11,83	Br 26,67
Tr :		40,31		1,30		9,51		10,42	11,54	27,03

Spectre IR (KBr) : bandes à 1535, 1490, 1325, 1270, 1225, 1060, 1035, 800 780 et 535 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_7 = 7,93 ppm (q) ; H_8 = 8,25 ppm (q) ; H_9 = 8,90 ppm (q) ; H_1 = 10,11 ppm (s) ; $J_{H_8H_9}$ = 0,68 Hz ; $J_{H_8H_7}$ = 8,6 Hz ; $J_{H_7H_9}$ = 1,93 Hz .

Bromo-8 hydrazino-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **257**

On chauffe au reflux pendant 4 h une solution de 2,2 g (0,0074 mole) de bromo-8 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 10 g (0,31 mole) d'hydrazine hydratée dans 100 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement, on essore le précipité et on recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux blancs, F = 340°, p = 2,1 g (0,0071 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_7N_4SBr$

Calc. % :	C	40,68	H	2,39	N	18,98	S	10,86	Br 27,07
Tr :		40,67		2,54		18,75		10,56	27,39

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3300, 3150 et 1620 cm^{-1} ; bandes à 1555, 1400, 1235, 1060, 855 et 790 cm^{-1}.

Spectre de RMN (CF_3COOD) : H_8 et H_7 = 8,20 ppm (s) ; H_9 = 8,82 ppm (s) ; H_1 = 9,90 ppm (s).

Bromo-8 thioxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **258**

On chauffe au reflux pendant 2 h une solution de 0,7 g (0,0024 mole) de bromo-8 chloro-4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine et de 0,35 g (0,0046 mole) de thiourée dans 50 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement on essore le précipité. On sèche et recristallise dans la N,N-diméthylformamide. Cristaux jaunes, F = 345°, soluble dans l'acide acétique. p = 0,70 g (0,0023 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_5N_2S_2Br$

Calc. % :	C 40,41	H 1,69	N 9,42	S 21,57	Br 26,88
Tr :	40,61	1,78	9,38	21,35	26,58

Spectre IR (KBr) : bandes CH à 3130 et 3030 cm^{-1} ; bande C=S à 1225 cm^{-1} ; bandes à 1540, 1520, 1240, 1020, 800 et 780 cm^{-1}.

Bromo-8 nitro-9 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine **259**

On verse goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 d'acide nitrique fumant dans une solution de 1 g (0,0036 mole) de bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré maintenue à -20°. On laisse remonter la température à + 10° en 1 h et on hydrolyse en versant sur 50 g de glace pilée. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 280°, p = 1,1 g (0,0034 mole). Rdt = 95 %.

Analyse : $C_{10}H_4N_3O_3SBr$

Calc. % :	C 36,82	H 1,23	N 12,88	S 9,83	Br 24,50
Tr :	36,91	1,23	13,13	10,05	24,83

Spectre IR (KBr) : bande CO à 1630 cm^{-1} ; bandes CH à 3000 et 2970 cm^{-1} ; bandes à 1345, 1285, 1135, 885 et 790 cm^{-1}.

Spectre de RMN (DMSO) : H_1 = 7,88 ppm (s) ; H_6 = 8,03 ppm (d) ; H_7 = 8,48 ppm (d) ; NH = 13,49 ppm (m) ; $J_{H_6H_7}$ = 8,5 Hz.

Bromo-8 dinitro-7,9 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] **260**

On verse goutte à goutte et sous agitation 5 cm^3 d'acide nitrique fumant dans une solution de 1 g (0,0036 mole) de bromo-8 oxo-4 dihydro-3,4 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide sulfurique concentré refroidie à 0°. On chauffe ensuite pendant 1 h à 70° puis on hydrolyse sur 50 g de glace pilée après refroidissement. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'acide acétique. Cristaux jaunes, F = 280° ; p = 1 g (0,0028 mole). Rdt = 78 %.

Analyse : $C_{10}H_3N_4O_5SBr$

Calc. % :	C 32,36	H 0,81	N 15,09	S 8,63	Br 21,53
Tr :	32,15	1,07	14,80	8,49	21,18

Spectre de RMN (DMSO) : H_8 = 9,38 ppm (s) ; H_1 = 8,14 ppm (s) ; NH = 6,06 ppm (m).

CONCLUSION

Ce travail nous a permi d'effectuer la synthèse et l'étude de la benzothiénopyridazine ainsi que de ses dérivés.

En vue de la préparation de ces hétérocycles, nous avons été amenés à synthétiser de nouveaux dérivés orthodicarbonylés en 2 et 3 du benzothiophène à l'aide de méthodes basées sur l'emploi d'organolithiens.

L'étude en RMN des composés benzothiophéniques nous a permi d'effectuer plus particulièrement la détermination du signe des constantes de couplage existant entre le proton thiophénique 2 et les protons benzéniques à l'aide de méthodes de double irradiation sélective ou de Tickling.

Nous avons d'autre part été amenés à déterminer la structure des produits issus de réactions de substitution électrophiles effectuées sur les benzothiénopyridazines grâce à différentes méthodes :

- Par effet OVERHAUSER
- Par raisonnement analogique sur les déplacements chimiques
- Par synthèse univoque

La comparaison des résultats fournis par cet éventail de méthodes a révélé une concordance complète avec les hypothèses proposées pour les structures.

Enfin l'étude des propriétés physiques et chimiques des benzothiénopyridazines fait ressortir la conclusion suivante :

Le caractère électroattracteur des deux atomes d'azote du cycle diazinique et la différence de compensation du déficit électronique créé sur les sommets -1 et -4 fournissent une explication satisfaisante sur de nombreuses particularités de la structure électronique et de la réactivité de cet hétérocycle.

Parmi celle-ci nous pouvons noter

- La différence de réactivité des sommets -1 et -4 dans la dichloro-1,4 benzothiénopyridazine vis à vis des attaques nucléophiles.

- Les différences rencontrées dans les spectres de RMN des dérivés triazoliques et tétrazoliques.

- La présence de formes mésomères préférentielles qui sont en accord avec la nature des dérivés de substitution électrophile.

- La réaction d'hydrolyse de la N,N-diéthylcarboxamido-1 benzo (b) thiéno [2,3-d] pyridazine qui aboutit à la formation d'une structure cyclique pontée.

BIBLIOGRAPHIE

(1) M. ROBBA et M.C. ZALUSKI , Bull. Soc. Chim. , 1968 , p. 4959 .

(2) M. ROBBA , M.C. ZALUSKI , B. ROQUES et M. BONHOMME , Bull. Soc. Chim. , 1969 , p. 4004 .

(3) M.C. ZALUSKI , Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris, 1970 .

(4) B. ROQUES , Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris, 1968 .

(5) M. ROBBA , B. ROQUES et M. BONHOMME , Bull. Soc. Chim. , 1967 , p. 2495 .

(6) M. ROBBA , B. ROQUES et Y. LE GUEN , Bull. Soc. Chim. , 1967 , p. 4220

(7) Y. LE GUEN ; Thèse de Doctorat d'Université, Mention Sciences, Paris , 1968 .

(8) M. ROBBA et Y. LE GUEN , Bull. Soc. Chim. , 1970 , p. 4317 .

(9) M. ROBBA et Y. LE GUEN , Bull. Soc. Chim. , 1970 , à paraître.

(10) J.P. MARQUET , E. BISAGNI et J. André LOUISFERT , C. R. Acad. Sci. , 1967 , 265 , série C , 1175 .

(11) J.P. MARQUET , J. André LOUISFERT et E. BISAGNI , C. R. Acad. Sci. , 1967 , 265 , série C , 1271 .

(12) F. BOTTARI et S. CARBONI , Gazz. Chim. Ital. , 1956 , 86 , 990 .

(13) P. HEMMERICH et S. FALLAB , Helv. Chim. Acta , 1958 , 41 , 498 .

(14) M. RIDI , Ann. Chim. (Italie) 1959 , 49 , 944 .

(15) Y. NITTA et I. MATSUURA , Brevet Japonais , n° 26.978.164 .

(16) Y. NITTA , I. MATSUURA et F. YONEDA, Chem. Pharm. Bull. , 1965 , 13 , 586 .

(17) G. QUEGUINER et P. PASTOUR , C. R. Acad. , Sci. , 1966 , 262 , 1335 .

(18) S. KAKIMOTO et TONOOKA , Bull. Chem. Soc. Jap. , 1967 , 40 , 153 .

(19) B. STANOVNIK , A. KRBAVCIC et M. TISLER , J. Org. Chem. , 1967 , 32 , 1139 .

(20) D.B. PAUL et H.J. RODDA , Aust. J. Chem. , 1968 , 21 , 1291 .

(21) N.R. PATEL et R.N. CASTLE , J. Heterocyclic Chem. , 1966 , 3 , 512 .

(22) E.H. HUNTRESS et W.M. HEARON , J. Amer. Chem. Soc. , 1941 , 63 , 2762 .

(23) Z.D. OVCHINNIKOVA , A.N. KUZNETSOVA et N.N. SUVOROV , Khim. Geterotsikl. Soedinsb 1 Azotsoderzhashchie Geterotsikly 1967 , 318 , 21 Chem. Abstr. , 1969 , 70 , 87712a .

(24) N.N. SUVOROV, Z.D. OVCHINNIKOVA et Y.N. SHEINKER, J. Gen. Chem. (U.R.S.S.), 1961, 31, 2174.

(25) T. NOGRADY et L. MORRIS, Canad. J. Chem., 1969, 47, 1999

(26) K. GEWALD et G. NEUMANN, Ber. 1968, 101, 1933.

(27) F. ELOY et A. DERYCKERE, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 645

(28) K. CLARKE, C.G. HUGHES, A.J. HUMPHRIES et R.M. SCROWSTON, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1013.

(29) F. SAUTER et W. DEINHAMMER, Monatsh. Chem., 1970, 101, 544

(30) C. HANSCH et H.G. LINDWALL, J. Org. Chem., 1945, 10, 381.

(31) C.F. ALLEN et D.D. MACKAY, Org. Syntheses, 1932, 12, 76.

(32) J. SZMUSZKOVICZ et E.J. MODEST, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 571.

(33) W. RIED et H. BENDER, Ber., 1955, 88, 34.

(34) W. FUCHS, Monatsh. Chem., 1915, 36, 113.

(35) P. LALEZARI, Thèse Doctorat Pharmacie Paris 1953.

(36) L. VECCHIOTTI, Gazz. Chim. Ital., 1928, 58, 231.

(37) C.S. MARVEL et F.E. SMITH, J. Amer. Chem. Soc., 1923, 45, 2696.

(38) N.B. CHAPMAN, K. CLARKE et B. IDDON, J. Chem. Soc., 1965, 774.

(39) J.N. RAY et M.L. DEY, J. Chem. Soc., 1920, 117, 1405.

(40) W.H. HARTUNG et H. ADKINS, J. Amer. Chem. Soc., 1927, 49, 2520.

(41) E.M. FILACHIONE, J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 1705.

(42) K. RABINDRAN, A.V. SUNTHANKAR et B.D. TILAK, Proc. Indian Acad. Sci., 1953, 36 (A), 405.

(43) R.L. TITUS, M. CHOI et M.P. HUTT, J. Heterocyclic Chem., 1967, 4, 651.

(44) Y. MATSUKI et F. SHOJI, Nippon. Kagaku Zasshi, 1965, 86, 1067; C.A. 1966, 65. 1368h

(45) H.L. WHEELER et B.W. Mc FARLAND, Am. Chem. Journ., 1897, 19, 366.

(46) C.A. DORAN, J. Amer. chem. Soc., 1929, 51, 3448.

(47) F.G. BORDWELL et H.M. ANDERSEN, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 6021.

(48) Y. MATSUKI et I. ITO , Nippon Kagaku Zasshi , 1967 , 88 , 758 .

(49) A.W. WESTON et R.J. MICHAELS Jr. , J. Amer. Chem. Soc. , 1950 , 72 , 1422 .

(50) W.J. KING et F.F. NORD , J. Org. Chem. , 1948 , 13 , 639 .

(51) D.A. SHIRLEY et M.J. DANZIG , J. Amer. Chem. Soc. , 1952 , 74 , 2935 .

(52) J.W. EMSLEY , J. FEENEY et L.H. SUTCLIFFE , Progress in N.M.R. Spectroscopy, vol. 1 , Pergamon Press 1966 .

(53) R.P. DICKINSON et B. IDDON , J. Chem. Soc. , 1968 , (C) , p. 2733 .

(54) W. RIED et H. BENDER , Ber. , 1956 , 89 , 1574 .

(55) R.P. LINSTEAD , E.G. NOBLE et J.M. WRIGHT , J. Chem. Soc. , 1937 , p. 911 .

(56) J. COOPER , D.F. EWING , R.M. SCROWSTON et R. WESTWOOD , J. Chem. Soc. , 1968 , p. 1949 .

(57) F. KRÖHNKE , Angew. Chem. , 1953 , 65 , 605 .

(58) S. GRONOWITZ et B. HOLM , Acta. Chem. Scand. , 1969 , 23 , 2207 .

(59) A. ALBERT et G. CATTERAL , J. Chem. Soc. , 1967 , p. 1533 .

(60) M. ROBBA , J.M. LECOMTE et M. CUGNON de SEVRICOURT , Bull. Soc. Chim. , 1970 , p. 3630 .

(61) W. GERRARD et A.H. WOODHEAD , J. Chem. Soc. , 1951 , p. 519 .

(62) M. POLONOWSKI et H. SCHMITT , Bull. Soc. Chim. , 1950 , p. 616 .

(63) P. BEAK , J. BONHAM et J.T. LEE Jr. , J. Amer. Chem. Soc. , 1968 , 90 , 1569 .

(64) E.J. VINCENT , R. PHAN-TAN-LUU et J. METZGER , Bull. Soc. Chim. , 1966 , p. 3530 .

(65) M.J.S. DEWAR et G.J. GLEICHER , J. Amer. Chem. Soc. , 1965 , 87 , 685 .

(66) L. PUJOL , Tetrahedron, 1968 , 24 , 3635 .

(67) C.E. JOHNSON et F.A. BOVEY , J. Chem. Phys. , 1958 , 29 , 1012 .

(68) J.A. POPLE , J. Chem. Phys. , 1956 , 24 , 1111 .

(69) B. ROQUES , S. COMBRISSON , C. RICHE et C. PASCARD-BILLY , Tetrahedron, 1970 , 25 , 3555 .

(70) P.J. BLACK , R.D. BROWN et M.L. HEFFERNAN , Aust. J. Chem. , 1963 , 20 , 1305 .

(71) M.D. COBURN , E.D. LOUGHRAN et L.C. SMITH , J. Heterocyclic Chem. , 1970 , 7 , 1149 .

(72) F.D. POPP, J. M. WEFER et A. CATALA, J. Heterocyclic Chem., 1965, 2, 317.

(73) S. YOSHINA et Y. MAEBA, Chem. Pharm. Bull., 1970, 18, 79.

(74) J. DRUEY et B.H. RINGIER, Helv. Chim. Acta., 1951, 21, 195.

(75) C. TEMPLE Jr., N.C. COBURN Jr., M.C. THORPE et J.A. MONTGOMERY, J. Org. Chem., 1965, 30, 2395.

(76) J.C. PATEL, J. Sci. and Ind. Research of India, 1956, 16 B, 370.

(77) E. LIEBER, J.S. CURTICE et C.N.R. RAO, Chemistry and Industry, 1966, p. 586.

(78) F.A.L. ANET et A.J.R. BOURN, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 5220.

(79) G. MOREAU, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 1770.

(80) S. COMBRISSON, B. ROQUES, P. RIGNY et J.J. BASSELIER, Canad. J. Chem., (à paraître).

(81) R.A. BELL et J.K. SAUNDERS, Canad. J. Chem., 1970, 48, 1114.

(82) S. YOSHINA, Y. MAEBA et K. IRANU, Chem. Pharm. Bull., 1969, 17, 2158.

(83) K. TAKAHASHI, T. KANDA et Y. MATSUKI, Bull. Chem. Soc. Japan, 1964, 37, 768.

(84) K. TAKAHASHI et T. KANDA, Bull. Chem. Soc. Japan, 1965, 38, 508.

(85) M. MARTIN SHMITH, S.T. REID et S. STERNHELL, Tetrahedron Letters, 1965, 28, 2393.

(86) G.C. BROPHY, S. STERNHELL, N.M.D. BROWN, I. BROWN, K.J. AMSTRONG et M. MARTIN SMITH, J. Chem. Soc., 1970, C, p. 933.

(87) S. STERNHELL, Rev. Pure. and. Appl. Chem., 1964, 14, 15.

(88) C.N. BANWELL et N. SHEPPARD, J. Chem. Phys., 1962, 37, 3012.

(89) L.G. ALEXAKOS et E.N. GIVENS, Tetrahedron Letters, 1969, p. 4345.

(90) A. BUGGE, B. GESTBLOM et O. HATMANN, Acta Chem. Scand., 1970, 24, 105.

(91) H.S. GUTOWSKY et A.L. PORTE, J. Chem. Phys., 1961, 35, 839.

(92) C.J. MACDONALD et W.F. REYNOLDS, Canad. J. Chem., 1970, 48, 1002.

(93) C.L. BELL, S.S. DANILUK et T. SCHAEFFER, Canad. J. Chem., 1969, 47, 3529.

(94) M. BARFIELD, J. Chem. Phys., 1964, 41, 3825.

(95) B. ROQUES et S. COMBRISSON, Canad. J. Chem. (à paraître).

Vu, le Président du Jury.

Vu et permis d'imprimer

le Directeur de l'UER.

de Sciences pharmaceutiques

de CAEN